循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2009年度合同研究班報告）

24時間血圧計の使用（ABPM）基準に関するガイドライン（2010年改訂版）

Guidelines for the clinical use of 24 hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) (JCS 2010)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本高血圧学会，日本心臓病学会

班　長　島　田　和　幸　自治医科大学循環器内科

班　員　今　井　　潤　東北大学大学院薬学研究科
　　苅　尾　七　臣　自治医科大学循環器内科
　　河　野　雄　平　国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科
　　木　村　玄次郎　名古屋市立大学心臓・腎高血圧内科学
　　桑　島　　巌　東京都健康長寿医療センター
　　山　本　康　正　京都第二赤十字病院脳神経内科

外部評価委員

　　大　塚　邦　明　東京女子医科大学東医療センター
　　小　澤　利　男　東京都健康長寿医療センター
　　菊　池　健次郎　北海道循環器病院
　　齊　藤　郁　夫　慶應義塾大学保健管理センター
　　土　居　義　典　高知大学老年病科・循環器科

（構成員の所属は2010年12月現在）

目　次

改訂にあたって…… 2
Ⅰ．ABPM測定手技の標準化 …… 3
　1. ABPM装置の精度評価 …… 3
　2. ABPM測定法 …… 5
Ⅱ．ABPMデータの解析・評価法 …… 6
　1. ABPM測定値の意義 …… 6
　2. ABPMパラメータの定義と基準値 …… 6
　3. ABPMの数学的解析法 …… 8
Ⅲ．ABPMでとらえる高血圧のサブタイプ …… 9
　1. 白衣高血圧 …… 9
　2. 仮面高血圧 ……12
　3. 早朝高血圧 ……16
　4. 血圧日内変動 ……18
　5. 血圧短期変動性 ……24
Ⅳ．特殊条件下でのABPM ……25
　1. 二次性高血圧 ……25
　2. 低血圧 ……26
　3. 高齢者 ……27
　4. 小児 ……27
　5. 妊婦 ……28
Ⅴ．ABPMの治療的応用 ……29
　1. 総論 ……29
　2. 各論 ……31
Ⅵ．ABPMの保険収載と費用対効果 ……33
文献……36
付表文献……53

（無断転載を禁ずる）

改訂にあたって

ガイドラインの要約

Ⅰ．検査法

1. 装　置

ANSI/AAMI（SP10）またはBHSあるいはESHのガイドラインを満たすものを用いる．

2. 使用法

(1) 開始前にABPM装置と聴診法とを比較し，その精度を確認する．

(2) 測定間隔は10～30分間隔とする．最初の1時間の測定データは用いず，以後の24時間以上の測定データを用いる．

(3) 被験者の日常活動の記録（就寝と起床時間，睡眠深度，食事，排便排尿，服薬など）をつける．

(4) 装置の取扱説明書を読んで正しく使用する．

(5) 測定エラーの評価としては，以下の方法を参考とする．

成人の場合，次の条件を1つでも満たさない測定値は除外する．

- 70 mmHg≦SBP（収縮期血圧）≦250 mmHg
- 30 mmHg≦DBP（拡張期血圧）≦130 mmHg
- 20 mmHg≦PP（脈圧）≦160 mmHg
- PP＞0.41×DBP（60～150 mmHgの範囲）－17（mmHg）

3. 被験者への説明

(1) カフ加圧時には測定側上腕を安静に保つ．

(2) カフ加圧時に上腕痛，しびれ感が有る場合は測定を中止する．

(3) カフ装着後，必ず測定を行い体験させる．自動車の運転などの危険を伴う操作を行う場合は測定しない．

Ⅱ．ABPMの基準値

我が国および欧州の高血圧診療ガイドラインに倣い，24時間ABPM平均値の高血圧は130/80 mmHg以上とする．昼間平均血圧は135/85 mmHg以上，夜間平均血圧は120/70 mmHg以上とする．

Ⅲ．ABPM法の適応

ABPMはルーチンに行う検査ではない．以下のような高血圧患者が良い適応である．また夜間血圧の評価は原則としてABPMによって行われる．

(1) 診察室あるいは家庭での血圧が大きく変動する場合

(2) 白衣高血圧が疑われる場合（外来血圧値が高い割に臓器障害の程度が軽い）

(3) 仮面高血圧が疑われる場合（早朝，夜間あるいは昼間に家庭や職場で測定した血圧が診察室血圧よりも高い）

(4) 薬物治療抵抗性の高血圧の場合

(5) 降圧薬投与中に低血圧を示唆する徴候がみられる場合

Ⅳ．保険適用

臨床上の有用性が認められ，2008年保険適用となった．保険診療上は，特に回数とか適応患者の範囲は規定されていない．

ガイドライン作成の目的

1998－1999年度の24時間血圧計の使用（ABPM）基準に関するガイドラインは，携帯型24時間自動血圧計の普及に伴い，それまでの臨床研究や臨床経験に基づいた知見を整理することと臨床応用の指針を作成することを目的とした．その後，高血圧治療においては，診察室での血圧測定だけでは，患者の予後リスクや治療効果の判定に極めて不十分であるとの認識が一層高まった．また，同時期に，エビデンスに基づく高血圧診療の普及を目的に高血圧専門医制度が発足した．そのような背景のもと，2008年には我が国においても本法が保険収載されるに及び，ABPMは，実地臨床医家の日常診療のツールの1つに数えられるようになった．以後，ABPMに関する我が国での成績も新たに蓄積され，それらを取り入れた国際的なガイドラインが作成されている．本ガイドラインは，旧ガイドラインをアップデートしたものである．

Ⅰ ABPM測定手技の標準化

1 ABPM装置の精度評価

1 ABPM法の歴史

聴診法は簡便であり臨床および疫学調査でその有用性が広く認められているが，2つの重大な問題点がある．1つは直接法と比較して数mmから20数mmHgの誤差[1)-4)]を有し，特に拡張期血圧の判別の理論的根拠が不明確な点である．もう1つは，静かな環境下で聴診器でコロトコフ音を聞かなければならないため特定な条件下でないと血圧が測定できないことである．後者の欠点に関して開発されてきたのがABPM法であり，英国で1966年に初めて直接法で24時間血圧が測定された[5)]．

1日の血圧には活動時，安静時，睡眠時など多くの条件下の血圧値が約10万個も存在し，必ずしもこれらの血圧と診察室での随時血圧とは相関しない[6)]．1959年Smirkら[7)]は随時血圧よりも基礎代謝を測定するような安静状態の血圧（基礎血圧）の方が，また1966年Sokolowら[8)]はABPM法の平均値の方が高血圧症の重症度や予後と相関することを報告し，聴診法による随時血圧に対する反省がなされるようになった．この頃のABPM装置は高価で重量も重く臨床には用いられなかったが，今日では軽量小型で廉価な装置が多数開発され一般診療に使用されるようになっている．現在市販されている装置について紹介する（表1）．

2 ABPM法の種類と精度検定

間接ABPM法には聴診法をマイクロホンに置き換え血管音（コロトコフ音）を自動的に判定して血圧を測定するマイクロホン（KM）法と，カフ圧の脈圧による圧振動（oscillation）を分析して血圧を測定するオシロメトリック（OS）法とがある．また両方法を同時測定でき，雑音などのためKM法で測定できない時はOS法で補間できる装置がある．指部でOS法あるいは一拍ごとに血圧を測定できるPinaz法[9)]を用いたABPM法も製品化されている．

直接ABPM法と比較してKM法あるいはOS法には次のような問題点がある．第一は聴診法の精度上の問題点がそのまま残っているため，KM法もOS法も直接法と比較して収縮期血圧を低めに拡張期血圧を高めに測定している．第二に，測定時には上腕を安静に固定する必要があるため，真の自由行動下の活動時の測定を行っていない[10)]．第三に，一拍一拍連続して血圧を測定できず通常では15～30分ごとに測定しているため，1日約100点，1日の血圧値における1000分の1のサンプル値しか得られない．間接ABPM法は血圧日内変動のうち，長時間変動成分の一部を観察できるのみである[11)]．直接ABPM法と間接ABPM法の比較では，後者では昼間覚醒時血圧を低めに，夜間睡眠血圧を高めに測定する傾向がある[12)]．間接ABPM法ではその測定値を解釈する上で，以上のような問題点をまず念頭におく必要がある．

間接ABPM装置の精度検定は，聴診（法）を基準にして行われている．現在ABPM装置の精度検定はAAMI（The Association for the Advancement of Medical Instrumentation）とANSI（The American National Standard Institute）との合同勧告であるAAMI SP-10 standard（1987年，1996年改訂，2002年改訂）[13)-15)]，またはBHS（The British Hypertension Society）の勧告（1990年，1993年に改訂）[16),17)]，またはESH（The European Society of Hypertension）の勧告（2002年，2010年に改訂）[18),19)]に準拠して行われている．BHSプロトコールでは，まず

表1　ABPM装置の種類

製造元	品名	血圧測定方式	重量（kg）	加圧方式
A&D社	TM2425*	KM/OS	0.37	P
	TM2430	OS	0.23	P
	TM2431	OS	0.23	P
フクダ電子	FB-250	KM/OS	0.28	P
	FB-270	KM/OS	0.28	P
	FM-800*	KM/OS	0.28	P
日本光電	RAC3502*	OS	0.28	P
General Electric Company	Tonoport V	OS	0.20	P
IEM	Mobil O Graph	OS	0.24	P
Jotatec	P24C	OS	0.25	P
Meditech	ABPM-04	OS	0.30	P
	ABPM-05	OS	0.22	P
MicroLife	WatchBP 03 3MZ0	OS	0.26	P
SAVE33	MAPA 33,Model2	OS	0.39	P
Seinex	SE-25M	OS	0.28	P
Space labs	90207	OS	0.35	P
	90217	OS	0.26	P
Suntech	OSCAR2	OS	0.28	P
TensioMed,Ltd	Tensioday	OS	0.31	P
Welch Allyn	ABPM6100	OS	0.27	P

KM：コロトコフ・マイクロホン法
OS：オシロメトリック法
P：自動ポンプ法
＊：multi-biomedical recorder

十分訓練された観察（測定）者によって，同一機種のバラツキ（偏差）を3台以上の機器について，水銀血圧計との同時あるいは交互測定により検定を行う．さらに昼間15分ごと，夜間30分ごとの測定間隔で8日間の実地使用試験を行い測定欠損の頻度を検定する．以上の試験に合格した機種に対して，血圧および年齢がまんべんなく分布している85人以上を対象として聴診法と比較する．聴診法との比較では2人の測定者が同時診察を行い，坐位のみならず臥位や立位での測定も実施し，scatter plotting，Bland and Altman plottingなどの判定法[20]が推奨されている．

ANSI/AAMIでは聴診法との差とその標準偏差が5±8mmHg以内，BHSでは5 mmHg以内が80％（1990年）ないし60％以上（1993年）のA～BのGradeが好ましいとしている．ESHでは同時診察あるいは交互診察に対し聴診法との差とその標準偏差が5±8mmHg以内とされている．またANSI/AAMIとBHS両法の判定互換法も考案されている[21]．我が国で主に用いられている各種ABPM装置と，精度情報が論文公開されている機器に対し精度情報を付表1に挙げた．過去に世界に普及していたABPM装置43種のうち9種のみがA～B Gradeであったとしているが[22]，精度情報は公開されているので，ABPM装置選定の際には確認することが重要である．幸い我が国で市販されているABPM装置はおおむね合格の範囲にあると思われる．

3 ABPM法の安全性

ABPM測定時に伴う問題となるような合併症は，極めて少ないものであるが，まれなるものとして肘関節滑液包炎の合併[23]，カフ圧迫によるしびれ，握力低下を伴う急性神経痛[24]の例が報告されている．各装置とも約280 mmHgまで加圧できるため，重症高血圧症例では圧

付表1　ABPM装置の精度

Type		測定方式	AAMI	BHS-Criteria SYS/DIA	ESH	Author
A&D	TM2420	KM	pass	B/B*		Tochikubo, et al. [1]
	TM2421	KM	pass	B/B		Paratini, et al. [2]
	TM2425	OS		B/A*		Imai, et al. [3]
		KM		B/A		Tochikubo, et al. [4]
	TM2430	OS	pass	A/A		Paratini, et al. [5]
	TM2431	OS	pass	A/A		
Advanced Biosensor	AM5600	KM	pass			Jones, et al. [6]
Envitec	Physio Quant	OS			pass	Langewitz, et al. [7]
DerMar Avionics	PressuroMeter IV	KM		C/D		O'Brien, et al. [8]
Spacelabs	90207	OS	pass	B/B		O'Brien, et al. [9]
	90217	OS	pass	A/A		Baumgart P, et al. [10]
Suntech	Accutraker II	KM	pass	A/C		Taylor, et al. [11]
	AGILIS	OS	pass		pass	Mallion, et al.[12]
	OSCAR2	OS	pass			Jones, et al.[13]
				A/A		Goodwin, et al.[14]
Terumo	ES-H531	KM		A/A		Kuwajima, et al. [15]
		OS		B/B		
Meditech	ABPM-04	OS	pass	B/B		Barna, et al. [16]
	ABPM-05	OS	pass	B/B		
Welch Allyn	ABPM6100	OS	pass			
PetyTelegin. Ltd.	BpLab	OS			pass	Rogoza, et al. [17]
Health Stats	BPro	Wrist	pass		pass	Nair, et al. [18]
Jotatec	P24B	OS			pass	Octavio, et al. [19]
SAVE33	MAPA33,Model2	OS	pass	B/B		de Gaudemaris, et al. [20]
I.E.M	Mobil O Graph	OS	pass	B/A		Jones, et al. [21]
Seinex	SE-25M	OS	pass	A/B		Tannahill, et al. [22]
RensioMed. Ltd	Tensioday	OS	pass	A/A		Nemeth, et al. [23]
General Electric Company	Tonoport V				pass	Haensel et al. [24]
MicroLife	WatchBP 03 3MZ0	OS			pass	
Cardiette	BP one	OS		A/A		Polo Friz, et al. [25]
Nissei	DS-250	OS			pass	Altunkan, et al. [26]
		KM			pass	

*Sun法[27]による変換

迫が強くなり，さらに体動などのエラー発生時は再加圧を行っているので，このような上腕のしびれを訴える例が経験される．特に就眠時にはこの圧迫感のため，睡眠障害を伴うことがあり，その時には収縮期血圧が上昇してしまうことも報告されている[25]．検査前に，このようなことがあり得ることおよび検査の中止法をあらかじめ被験者に説明しておく必要がある．また安全性ということと無関係ではあるが，病院以外でABPM装置を装着することは外見上恥ずかしいと感ずることが多く[26]，装置ができるだけ見えないような服装についてのアドバイスをしておくことも大切である．ABPM測定を安全に実施するための被験者への指導内容1例を**表2**に紹介する[27]．

2 ABPM測定法

1 測定法

ABPM装置には，測定開始時間，測定間隔，測定時間（24～48時間）などがあらかじめプログラムできるようになっている．測定開始にあたっては，聴診法との交互測定を少なくとも3回行い，その平均の誤差が5 mmHg以内であることを確認する．測定誤差にはカフやマイクロホンの位置ずれなどが影響するので絆創膏などで固定する．また，あらかじめ被験者に，測定時には上腕を安静にするよう注意しておく．測定開始時間は今のところ特に基準はなく，覚醒時間帯ならば何時から始めてもよいが，初めて測定する人にとってはそれがストレスとなるため就眠時より数時間前から始めるのが好ましく，また最初の1時間は緊張のために血圧が上昇していることが多く，解析から除外する．測定間隔は昼間10～30分間隔（夜間は30分間隔）とする[28]．1時間以上の間隔ではエラーが発生するとポイント数が少なくなり，就眠時間帯には数ポイントのサンプルしか得られないので好ましくない．被験者には行動記録表を渡し，就床と起床時間，食事や日常活動を記録してもらう．ABPM測定値は，睡眠時間，日常活動度，体位，季節や温度，食事や嗜好（喫煙，コーヒー，アルコール，入浴など）などに大きく影響を受ける[29)-31)]．さらに日差変動としては，休日と活動日（週日），入院と外来では，身体・精神活動の低い前者の方が昼間の血圧は低めに測定される．活動度，体位，環境温度，心電図，RR間隔による自律神経活動などを同時記録でき，上述の日常活動条件の客観的な評価に役立つABPM装置も考案されている[29]．以上ABPM測定のフローを**図1**に示す[27]．

表2　ABPM測定被検者に対する指導内容の一例

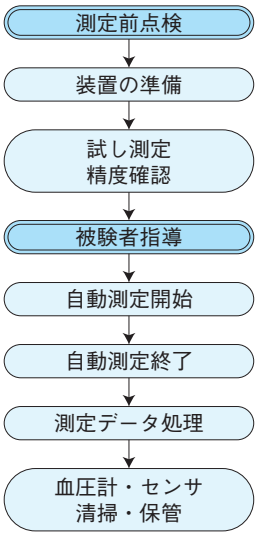
検査を受ける方へ
＊正しく測定するための注意．
〈操作方法〉
1. 直ちに血圧測定を中止したいときの操作方法
2. 自動測定を終了したいときの操作方法
3. 直ちに血圧測定を開始したいときの操作方法
4. 自動測定を開始したいときの操作方法
5. 圧迫帯脱着方法
（容易に取り外しが可能な機器に限る）
〈血圧測定中の注意〉
●歩行中や手仕事中に血圧測定が開始された場合，安全を確保し腕を動かさないようにして下さい．
●就寝などの為，機器を身体から外し使用する場合，圧迫帯と本体をつなぐホースが折れたり・圧迫したり他に絡ませ事故を起こさぬように注意して下さい．
●測定中我慢できない腕の痛みを感じたら測定を中止して下さい．
●自動車の運転等腕の動きを阻害する事で危険を伴う様な作業は絶対しないで下さい．

2 測定結果における誤差の判定

ABPM法は日常行動下で測定を行っているため活動による雑音，カフのずれ（肘関節への移動）やゆるみ，体位などにより多くの誤差要因が加わる．特にカフの中心が心臓の位置より高くなったり低くなったりすると（その差をh cm）静水圧の差が加わることになる（誤差△mmHg = h × 10 × 1.055/13.6）．夜間就眠中の体位変換による静水圧誤差を取り除くことは困難であるが，昼間覚醒時のカフ位置についての注意は必要である．

測定値の解析に当たり，これらのエラー値を除く必要がある．我が国での代表的ABPM研究であるJ-MUBA（Japanese Multicenter Study on Barnidipine with ABPM）

図1　ABPM測定の流れ図



・二重線部分は特に注意

の研究班では，あり得ない範囲として以下の条件を1つも満たさない実測値は除外する案が提案されている[32]．

（1）70 mmHg≦SBP（収縮期血圧）≦250 mmHg
（2）30 mmHg≦DBP（拡張期血圧）≦130 mmHg
（3）20 mmHg≦脈圧≦160 mmHg

経験的に収縮期血圧と拡張期血圧との関係から，60 mmHg＜DBP＜150 mmHgにおいて脈圧（PP）＜0.41×DBP－17（mmHg）の血圧測定値を除外したり[33]，24時間血圧のSBPとDBPの散布図の95％棄却楕円外の値を除外する方法も考案されている[34]．

Ⅱ ABPMデータの解析・評価法

1 ABPM測定値の意義

ABPM法による測定値の意義は，外来随時血圧と対比して表3のようにまとめられる．ABPM法の基本的な特徴は測定回数の多さである．家庭での自己測定血圧の場合も，1日に何回も測定し，1日のみならず1か月の平均をとればサンプル数も多くなり，ABPM法による昼間血圧平均に匹敵する推計学的信頼性の高い値が得られる．何回も測定した血圧値の平均はある個体の固有の血圧レベルをよりよく反映すると考えられ，事実ABPM値は患者の心血管系臓器障害や予後をよりよく予測する[35)－42)]．ABPMや家庭血圧情報は，白衣高血圧，すなわち診察室以外では正常血圧を示す状態の診療に不可欠である．

その他にABPM法により特異的に得られる情報は，夜間睡眠時の血圧，睡眠から早朝覚醒に至る血圧上昇（morning surge），昼間の行動期，労作時の血圧などがある．さらに，一定時間間隔で測定しているため血圧日内リズムや血圧短期変動性の分析に役立つ．夜間睡眠時血圧や夜間降圧度[43)－53)]，早朝高血圧[48),54)－56)]，モーニングサージ[55),57),58)]血圧短期変動性[59)－62)]などと高血圧性臓器障害，予後との関連が注目され，近年では昼間血圧SDが大きいほど脳心血管死亡リスクが大きいことが明らかとなった[59)]．また，24時間の収縮期血圧・拡張期血圧の相関から算出される自由行動下動脈硬化指数[63)]は脈圧とは独立した脳心血管疾患死亡予測因子であることが明らかとなった[64)]．さらに，単位時間あたりの血圧変動の大きさを示す，Time Rate of Blood Pressure Variationという指標も提案され，IMTや左室肥大，腎機能，臓器障害との関連が報告されている[65)－67)]．こうしたABPMの性格から，1日を単位とした降圧薬の効果の評価にあたって，ABPMは随時血圧よりも適した方法と考えられる．ただし，ABPM法は自由行動下の測定であるため，日差の影響を免れず一定の限界があることも事実である[68),69)]．7日間連続測定した結果，夜間血圧には週内変動は認められなかったが，昼間血圧には週内変動が認められた[70)]との報告がある．2回のABP測定に基づく収縮期血圧夜間降圧度の再現性は相関係数0.52と，血圧レベルと同等であったとの報告[71)]がある一方，スペイン高血圧学会のABPM登録によればDipper，Non-Dipperのパターンは2日間連続の検査で24％に移行が認められたとの報告がある[72)]．

表3　随時血圧とABPMの比較

	随時血圧	ABPM
測定頻度	小	多
短期変動性の評価	不可	可
概日変動性の評価	不可	可
夜間血圧の評価	不可	可
長期変動性の評価	不可	不可
再現性	不良	良
白衣現象	＋	－
薬効評価	可	適
薬効持続時間の評価	不可	可
予後予測能	低	高

2 ABPMパラメータの定義と基準値

1 24時間平均値，昼間平均値，夜間平均値の定義

ABPMによる昼間労作時血圧や夜間就眠時血圧は，それぞれ異なった臨床的意味を有する．24時間平均値，昼間平均値，夜間平均値が算出され，それぞれの基準値も呈示されている．その際，昼間，夜間を分離する方法が問題となるが，これまでのところ統一的な昼間，夜間の分離方法はない．昼間－夜間の分離をあらかじめ設定された固定時計時間で行うことは大きな誤差の原因となる．起床・就床時は大きな血圧変動とともにアーチファクトが多く入り込む余地があることから，昼間行動期を午前8時から午後9時，夜間就眠期を午前0時から午前5時などのように短くとるshort-windowを用いた昼間，夜間の分離も行われるが，この方法ではモーニングサージなど早朝起床時の血圧に着目することはできない．し

たがって，昼間－夜間の分離は被験者の行動記録か，アクチグラフに基づくのがよい．起床・睡眠時刻の平均値には行動記録とアクチグラフの間で有意差はないが，個人レベルでは3時間までのずれがあり，昼間血圧・夜間血圧の平均値に有意な変化を与えないものの，55％の対象者で夜間降圧状況の変化があったとの報告がある[73]．J-MUBAの500例の検討によれば，行動記録による分離とshort-windowによる分離の間にはほとんど差がなく，これら2つの方法が昼－夜の分離には応用され得る[74]．また固定時間，short-window，行動記録による平均値の予測能には差がないという[75]．

24時間の平均値を算出する場合にも問題がある．通常24時間ABPM法では，昼間は高頻度に，夜間は低頻度に測定が行われる．したがって，全測定値の単純平均値は夜間血圧の比重を小さくすることとなる．通常はこの比重を調整するために，24時間ABPM平均値＝（昼間血圧平均値×覚醒時間＋夜間血圧平均値×睡眠時間）/24といった計算を行いその値を得る．

2 ABPM測定値の基準値

ABPの基準値は地域や職域などで高血圧者，降圧療法中の者を含めた全対象のABPM測定値の分布からその統計値を求める方法，地域・職域集団における随時血圧140/90mmHgなどの既成の血圧標準値に相当するABPを二者の相関関係から求める方法，さらには長期予後成績に基づいて求める方法がある．

①統計的処理に基づいた基準値

Manciaらは，PAMELA研究[76]の横断的データ分析の結果を報告し，無治療随時正常血圧者の1,225人（25～64歳）の24時間ABPM平均値は115/72 mmHgであり，平均＋2SD値は131/84mmHg，95％値は128/82 mmHgであると報告している[77]．また随時血圧とABPM値の相関から，140/90mmHgに相当する24時間ABPM値は，男性で123－127/74－79mmHg，女性では118－123/74－79mmHgであるとしている[77]．これらをすべて総計する形でStaessenなどは無治療随時正常血圧者9,998人のデータからその平均＋2SD値は136/85 mmHg，6,651人のデータから95％値は132/82 mmHgであると報告した[78]．

同様な検討は我が国においてもいくつかなされている．岩手県大迫町の疫学調査から正常者，高血圧者を含めた474人の未治療者（20～89歳）の平均値は119/70 mmHgであり，平均＋2SD値は144/85 mmHgであると報告されている[79]．未治療正常随時血圧者448人の24時間ABPMの平均値は118/69 mmHgであり，この平均値＋1SD値は127/75 mmHgであった．この成績から24時間ABPM値が145/85 mmHgを超える者は確実に高血圧であり，125/75 mmHg以下を示す者は確実に正常血圧であるといえる[79]．

②長期予後成績に基づいた基準値

本来，ある血圧測定値の正常域，異常域の決定は，それら血圧値と総死亡，脳心血管死亡との間の長期予後調査に基づかねばならない．これまでにABPMと予後の関係を示した研究が認められるが，これらは高血圧患者を対象とした研究であり，基準値の設定や非線形な関係を見いだすことは不可能である．

1987年以来，行われてきた岩手県大迫町におけるABPMに基づいた予後調査では20歳以上の成人，1,542人を平均6.2年追跡し，その間に117人の死亡を認めた．基礎24時間ABPM値と総死亡の間には，Cox比例ハザードモデルにより，二次曲線関係が認められた．そこで，相対危険比（RH）が最小となる点をRH＝1としその95％CI以上をもって，高血圧とするなら，＞134/79 mmHgが24時間ABPの高血圧域ということができる[80]．こうした我が国や欧米からの報告をもとにJNC Ⅵ[81]，JNC7[82]では，昼間の覚醒時血圧が135/85 mmHg以上，睡眠時血圧が120/75 mmHg以上を高血圧と提唱している．また，1999年WHO/ISHのガイドラインは，24時間血圧120/80 mmHgが外来血圧の140/90 mmHgに相当するとしている[83]．我が国の高血圧治療ガイドライン2009[84]はESH-ESC 2007ガイドライン[85]と同様，24時間血圧値130/80 mmHg，昼間覚醒時血圧135/85 mmHg，夜間睡眠時血圧120/70 mmHg以上を高血圧としている（**表4**）．ABPMを用いた前向きコホート研究の統合データベースであるIDACO研究における外来血圧140/90mmHgの脳心血管疾患リスクに相当するABPM値は24時間，昼間，夜間それぞれ，131.0/79.4，138.2/86.4，119.5/70.8 mmHgであり，この値に基づき，高血圧診断基準値としてそれぞれ130/80，140/85，

表4　異なる測定法における高血圧基準（mmHg）

	収縮期血圧	拡張期血圧
診察室血圧	140	90
家庭血圧	135	85
自由行動下血圧		
24時間	130	80
昼間	135	85
夜間	120	70

高血圧治療ガイドライン2009（JSH2009）より

120/70 mmHgが提案され，同様に，正常血圧の130/85 mmHgに相当する血圧として，それぞれ125/75，130/85，110/70 mmHgが，至適血圧である120/80 mmHgに相当する血圧としては115/75，120/80，100/65 mmHgが提案された[86]．

3 ABPMの数学的解析法

ABPMにより得られるデータを，いかに処理し，わかりやすく表現するかは，臨床応用をする上で重要である．ABPMでは，1回の測定により得られるデータ量は多大であるが，繰り返し実施することは困難である．このことは，本法から得られるデータの信頼性と再現性が問題となってくる．多くのデータの中から，真に臨床的に意義のある指標を抽出する操作，あるいは解析法が必要である．現在，臨床的に用いられている一般的な指標の中には，得られた時系列データに全く操作を加えないで得られるものと，膨大かつ複雑なデータに種々の解析法を適用して求められるものがある．各々の解析法には，利点と同時に欠点もあり，その特性を生かして，目的に適った手法を用いる必要がある[10),87)-89)]．

1 24時間および時間帯血圧の平均と偏差

得られたABPMのデータより24時間および昼間や夜間などの平均値や偏差（SDやCV）を求めるもので，最もよく用いられる．データ処理にあたっては，はじめの1時間は除外し，かけはなれたデータも除外するほうがよい．昼間および夜間血圧の評価は，一定の時間帯による解析でもよいが，行動記録での起床と就床の時刻に基づくのがより望ましい．より時間帯をせばめた早朝血圧や夜間最低血圧，降圧薬の薬効のtroughとpeakなどの評価もしばしば行われる．

2 コサイナー法

24時間の時系列データのみから概日リズムの解析を試みる場合に簡便法として用いられる．本法は，得られた24時間にわたる時系列データに最小2乗法を用いて，24時間を一周期とする余弦曲線をあてはめ，F検定により有意性を検定する統計手法で，時系列データが概日（サーカディアン）リズムに近い周期性を有する場合に適用される[90)-99)]．この方法は，リズムを規定する3つの要素，すなわち，MESOR，amplitude，そしてacrophaseにより構成される．これら3要素により概日リズムの性質が比較的よく表現され，複数のリズム曲線の差を比較するのに便利である．

①cosine fitting法

時系列データを最適余弦曲線で回帰する操作である．得られた余弦曲線は，MESOR（midline estimating statistics of rhythm：余弦曲線の中央値），amplitude（振幅：余弦曲線の最大値と最小値の差の1/2），acrophase（頂点位相：余弦曲線の最大値を示す時刻）の3要素からなる．データ数が一定数以上あれば，サンプリング間隔は一定でなくてもよい．したがって，昼間と夜間の測定間隔が異なっても，サンプリング数の多い時間帯のデータの影響を受けない．欠点としては，余弦関数的変動を基本としているが，生体の時系列変動に含まれる波動的変動以外の相動的変動が加味されず，24時間の単一周期のみで周期解析されている．生体の周期現象には，12時間周期，8時間周期なども存在し，これを考慮に入れた多周期解析により曲線回帰の適合性は向上する[87),99)]．生体の概日リズムは，その大多数が24時間より長い25時間前後の周期を有することが知られている．

②single cosinor法

本法は，cosine fitting法で得られた結果をベクトル表示するものである．24時間を円上に表現し，得られたamplitudeとacrophaseを極座標上に95％信頼限界とともにベクトル表示する．リズム性の検定は，amplitudeを0とする仮説を棄却するzero amplitude testによってなされる．リズム適合性は，パーセントリズム（PR）と呼ばれる実測値と予測値の重相関係数の2乗で表わされる．

③population-mean cosinor法

本法は，群（集団）としての時系列変動の周期性を検定するものである．集団を構成する個人のsingle cosinor法で得られた各指標を用いて，群としてのamplitude，acrophaseを極座標上にベクトル表示する．これも95％信頼楕円によりリズム性を検定する．リズム適合性は，個人のPRの算術平均を参考にして評価する．時系列データの各時刻の平均値をまず求め，各平均値の時系列データにcosine fitting法を適用する．

3 スペクトル解析

①離散フーリエ変換（discrete Fourier transform, DFT）法

24時間にわたる時系列データを周期回帰する場合に，

血圧日内変動は概日リズム（約24時間周期）のみで構成されているわけではないという仮定に立つ時に用いられる．すなわち，血圧日内変動には24時間以外に，12時間，8時間などのより短い周期成分が含まれていて，これらの合成で構成された曲線と考える．DFT法により，各々の周期成分をパワー値として求める．そのパワー値の重み付けをした3種類（以上）の周期の余弦曲線から元の時系列データへのあてはめ（fitting）操作を行うことにより最適曲線が得られる．得られた周期曲線について，各周期成分の24時間全体に対する寄与率（power density）を求めることができる．本法は，時系列データが等間隔である必要がある．

②最大エントロピー法

本法は，時系列データが比較的短時間に限定されている場合でも解析可能であり，分析能も良好で安定したスペクトルが得られる[100)-102)]．少ないデータでバラツキの多い，あるいは雑音の混入のある時系列データの処理に有用性が高い．また複数の周波数により構成されている時系列データから重畳した複数の余弦関数を抽出し，解析するのに有利である．欠点としては，データの測定間隔が不均等の時は適用しにくいこと，パワーおよび分散が推測できないことである[100)]．

③線型，非線型周期検定法

本法は，時系列データの周期を求めると同時にその分散が明らかにされる．これは，様々な曲線フィッティング手法の1つで，最もよくあてはまる余弦曲線を最小2乗法で求める．回帰して得られた最適余弦曲線の期待値に加えて，その上限と下限の分散が求められる．

④周期共分散分析法

本法は，周期回帰分析と共分散分析の原理を応用して，多群における複数の周期を有する周期回帰曲線の検定を行うものである[87),99)]．この方法は，得られた時系列データの周期的変動を曲線回帰し，これをレベル（MESOR）と周期パターン（振幅amplitudeと位相acrophase）とに要約し，両者が同一であるか否かを推計学的に通常の共分散分析と同様にして検定するものである．本法は，測定されたデータを最大限利用するため，誤差が少なく精度が高い．また，1周期のみならず，必要により複数の周期をも同時に検討できる．

その他，PNT法[103)]，Cusums法[104)]などがある．

4 平滑化手法

時系列データにおける隣接する3点（または4点など）の平均値を求め，これを1時点のデータとして置き換える（移動平均法）．この操作を，測定時点を1つずつ時間軸に沿ってずらして，繰り返す．数点の測定値の平均を求める．時系列データが平滑化される．データの経時的変動の傾向の概略を知るのに優れる．特に平均化する測定点の数が多い場合には，混入した外れ値の影響を効果的に減少させることができる．一般には，臨床的な血圧変動の観察目的では，3～4点移動法が用いられる．

5 Ambulatory arterial stiffness index（AASI）

AASIは最近提唱された動脈スティフネスの指標であるが，血管の固さや機能を測定するものではなく，ABPMから得られる数値である．24時間血圧の1-regression slope of DBP on SBPで表される[105)]．拡張期血圧と収縮期血圧の比が決定因子となるので，前者が低く後者が高い（脈圧が大きい）ほど高値となる．AASIは脈波速度やaugmentation index，年齢，24時間血圧などと相関することが示されている[105),106)]．

Ⅲ ABPMでとらえる高血圧のサブタイプ

1 白衣高血圧

1 定　義

白衣高血圧（white coat hypertension）とは，降圧薬未治療者において通常の日常生活においては，正常血圧であるが，医療環境においては再現性よく，繰り返し高血圧を呈するものをいう．ここでいう医療環境での血圧測定とは，病院，診療所，または健診などにおいて，医師，看護師など医療従事者によって血圧測定がなされる状況を指す．

白衣高血圧は，持続性高血圧とは区別されるが，医療環境下での血圧上昇は，未治療者で白衣高血圧を示すもののみならず，境界域治療中高血圧患者，高値正常血圧者，正常血圧者，至適血圧者，あるいは持続性高血圧患者にもしばしば認められる．これは，白衣現象（white

coat phenomenon），または白衣効果（white coat effect）と呼ばれる．したがって，白衣高血圧とは，白衣現象を示す例のうち，医療環境においては高血圧，医療環境以外では正常血圧である例と定義される．すなわち，診察室血圧の平均が140/90 mmHg以上で，家庭血圧の平均や昼間血圧の平均が135/85 mmHg未満，あるいは24時間の平均が130/80 mmHg未満のものを白衣高血圧と診断する[107]．

2 頻度とその規定要因

①頻　度

白衣高血圧の頻度の報告は多数なされているが，その結果には大きな差異があった．今日ではおよそ前記の定義に従った時高血圧と診断される未治療血圧患者の10％から最大50％が白衣高血圧に相当すると考えられている[6),107)－110)]．一方治療中の高血圧患者における白衣高血圧（治療下白衣高血圧と特定する）の頻度は，治療中高血圧患者の15％位と推定される[111)]．

②対象年齢による差

加齢とともに白衣現象（随時血圧とABPM値との差）は大きくなり，老年者の白衣現象は，収縮期，拡張期血圧ともに，若年者よりも大きいと報告されている[75),77),112),113)]．一方，20歳未満の青年では，白衣高血圧の頻度が74％との報告がある[114)]．

③性　差

白衣効果は，女性が男性より大きいとの報告が多い[75),115),116)]．治療中の高血圧患者において，外来血圧とABPM値との差は女性が有意に大きく，その差が高度の患者は男性より女性に多いという[117),118)]．妊婦の慢性高血圧の32％が白衣高血圧であるという報告もある[119)]．

④血圧レベル

随時血圧のレベルが高くなるほど白衣現象は大きくなる[79),120)]．一方ABP上昇とともに白衣現象は減少[79),120)]，白衣高血圧の頻度は減少する[121),122)]．高血圧分類に従った検討でも，重症度が進むにつれて，白衣高血圧の頻度は減少する[121)]．しかし，stage 3の高血圧に分類される患者であっても，白衣高血圧は存在し得ることに留意を要する．

⑤治療抵抗例

治療抵抗性を示した高血圧のうち，白衣効果が大きいことによると推測される例は少なくない[6),122),123)]．治療抵抗性高血圧に対して，ABPM，家庭血圧による白衣効果の影響を除外する必要がある．

以上の種々の要因を考慮して，基準を設定し検討された研究における白衣高血圧の頻度の主なものを，また治療下白衣高血圧の頻度を**付表2**に示す．

3 診　断

初回測定の随時血圧により，高血圧を示す例の最終診断は必ずしも持続性高血圧ではない．繰り返しの受診や，血圧測定により，慣れの現象による血圧下降がみられる場合が多い．また，同じ受診機会に，2回以上血圧測定をすると，しばしば徐々に血圧が下降する．これらの事実を踏まえて安定した随時血圧を得た上で（3回以上の受診），非医療環境下での血圧を同定する必要がある．一般に看護師が測定したほうが白衣効果が少ないものの，約20％に白衣高血圧が認められるという[124)]．外来血圧測定を自動血圧を用いて無人環境で数回測定した場合，白衣現象が小さくなり[107),125),126)]，したがって白衣高血圧の頻度は少なくなる．しかしながら，外来での自動測定値は，家庭血圧より高く，医師，看護師の測定値と家庭血圧測定値の中間的値をとるとの報告もある．

外来診療において，白衣高血圧，白衣現象を疑う手がかりとして，以下の点が挙げられる．

（1）随時血圧が中等症以上であるにもかかわらず，標的臓器障害が少ないか，全くない
（2）血圧測定の際に心拍数増加がみられる
（3）治療抵抗性高血圧である
（4）女性である
（5）高齢である

非喫煙者また痩せ型の患者に多いとするもの[6),127)]と喫煙者，肥満者に多いとするものなど[113)]，一定した見解はない．

4 高血圧への進展

ストレスに対する昇圧反応の大きさは，将来の高血圧発症を示唆する指標となる可能性がある．ただし，心理的ストレスによる昇圧と，白衣現象または白衣高血圧との間に明瞭な関係を示したとすると報告があるが[128)]，一致しないとする報告も多い[129)]．白衣高血圧の機序については，そこに不安，過大な警鐘反応，あるいは条件反射，内向的性格などの関与が考えられている[124),130),131)]．

縦断調査によれば，白衣高血圧患者が真の持続性高血圧（家庭血圧135/85 mmHg以上かつ随時血圧140/90 mmHg以上）に移行する相対危険度比は，真の正常血圧

付表2　未治療対象における白衣高血圧及び治療下白衣高血圧の頻度

出典	随時血圧高血圧基準	非医療環境下血圧		頻度（%）	年齢（years）	男性（%）
		血圧測定の種類	正常血圧基準			
(a) 未治療高血圧対象						
Julius *et al.* [28]	＞140/90	Morning/evening HBPM	＞90% tile	58.4	32.0	76.4
Sega *et al.* [29]	≧140	Morning/evening HBPM	＜132	37.9	25-74	51.0
	≧90		＜83	51.2		
Hozawa *et al.* [30]	≧140/90	Morning HBPM	＜135/85	55.0	? 40	32.0
Pickering *et al.* [31]	≧90	Daytime ABPM	＜134/90	18.9	46.7	69.8
Siegel *et al.* [32]	140-180/90-105	Daytime ABPM	＜135/85	24.1	29-59	72.6
Verdecchia *et al.* [33]	≧90	Daytime ABPM	＜136/87（male）	12.1	51.6	51.2
			＜131/86（female）			
			＜134/90	16.5		
Hoegholm *et al.* [34]	＞90	Daytime ABPM	＜90	24.8	47.0	45.9
Cardillo *et al.* [35]	＞90	Daytime ABPM	＜134/90	35.7	46.4	71.4
Marchesi *et al.* [36]	＞140/90	Daytime ABPM	＜135/91	23.8	47.0	58.3
Weber *et al.* [37]	≧90	Daytime ABPM	＜85 and＞15＜casual DBP	33.9	45.0	85.4
Verdecchia *et al.* [38]	≧140/90	Daytime ABPM	＜131/87（male）	19.2	52.4	48.4
			＜131/86（female）			
Hoegholm *et al.* [39]	＞90	Daytime ABPM	＜90	39.1	47.3	44.7
Hoegholm *et al.* [40]	＞140/90	Daytime ABPM	＜90	30.7	47.7	46.9
			＜139.6/89.4	18.6		
			＜135.6/90.4	19.0		
			＜135/85	9.3		
Palatinl *et al.* [41]	140-159/90-99	Daytime ABPM	＜130/80	15.9	33.0	71.8
			＜135/85	35.1		
Owens *et al.* [42]	≧140/90	Daytime ABPM	＜135/85	11.0	50.9	43.4
Brown *et al.* [43]	≧140/90	Daytime ABPM	＜135/85	32.0	46.0	35.0
Verdecchia *et al.* [44]	140-159/90-99	Daytime ABPM	＜130/80	10.4	39.0	66.0
Pose-Reino *et al.* [45]	≧140/90	Daytime ABPM	＜130/80	35.3	42.7	51.9
			＜135/85	52.9		
Gustavsen *et al.* [46]	≧140/90	Daytime ABPM	＜130/90	18.1	47.7	46.9
			＜130/85	9.5		
Ungar *et al.* [47]	≧140/90	Daytime ABPM	＜135/85	17.0	60	48.8
Ben-Dov *et al.* [48]	≧140/90	Awake ABPM	＜135/85	9.7	48.9	41.4
Cuspidi *et al.* [49]	≧140/90	24-h ABPM	＜132/85	32.8	44.0	63.4
Ferrara *et al.* [50]	＞140/90	24-h ABPM	＜130/85	26.3	41.9	61.8
Khattar *et al.* [51]	140-180	24-h ABPM	＜140/90	26.3	49.7	64.1
Sega *et al.* [29]	≧140	24-h ABPM	＜125	44.7	25-74	51.0
	≧90	24-h ABPM	＜79	51.9		
Hozawa *et al.* [30]	≧140/90	24-h ABPM	＜135/85	65.0	?40	32.0
Brown *et al.* [43]	≧140/90	24-h ABPM and	＜125/80	23.0	46.0	35.0
		Daytime ABPM	＜135/85			
(b) 治療下高血圧対象						
Bobrie *et al.* [52]	≧140/90	Morning/evening HBPM	＜135/85	12.5	70.0	48.9
Obara *et al.* [53]	≧140/90	Morning/evenin HBPM	＜135/85	19.4	66.2	44.7
	≧140/90	Morning HBPM	＜135/85	14.7	66.2	44.8
Kawabe *et al.* [54]	≧140	Morning HBPM	＜135	8.6	54	78.6
Brown *et al.* [43]	≧140/90	Daytime ABPM	＜135/85	35.0	57.8	38.9
Ungar *et al.* [47]	≧140/90	Daytime ABPM	＜135/85	17.4	68	52.2
Ben-Dov *et al.* [48]	≧140/90	Awake ABPM	＜135/85	12.3	63.6	43.0
Muxfeldt *et al.* [55]	≧140/90	24h ABPM	＜135/85	43.7	56.7	26.9
Brown *et al.* [43]	≧140/90	24h ABPM	＜125/80	22.8	57.8	38.9
		Daytime ABPM	＜135/85			

HBPM：家庭血圧測定；ABPM：自由行動下血圧測定

（家庭血圧 135/85 mmHg 未満かつ随時血圧 140/90 mmHg 未満）に比べて 2.24 倍であったと報告されている[132]．また，白衣高血圧の一部は，将来持続性高血圧に移行し，長期的には心血管イベントのリスクになることがあると報告されている[133),134)]．

5 臓器障害

白衣高血圧における臓器障害の有無については，相反する成績が多く報告されている．つまり，白衣高血圧において，持続性高血圧と同程度ではないにしても，臓器障害があるとする報告[135)－138)]と，これを認めないとする報告がある[139)－143)]．この理由としては，(1) 白衣高血圧の診断基準が一定でなかった，(2) 白衣高血圧における ABPM の平均値が，正常血圧のそれと比較して有意に高値のものから，有意差のないものまで様々であった，(3) 対象数および観察年数が十分でなかった，(4) 年齢層によって成績が異なる，(5) 糖尿病，肥満，メタボリックシンドロームなど他の危険因子の有無[144)]，(6) 非医療環境下血圧測定法などの理由が挙げられる．

白衣高血圧のうち，24 時間 ABPM 平均値が至適正常血圧のそれより有意に高い集団では，臓器障害を認める傾向がある．つまり，24 時間 ABPM の平均値が至適～正常者と有意差のない白衣高血圧では，臓器障害はないか，あっても軽度と考えられる．また，若中年者を対象とした研究と老齢者を対象としたものにより結果は相反する[140),143)]．

6 長期予後

白衣高血圧の長期予後に関する確立した見解はまだ得られていない[41),133),145)－151)]．しかし，白衣高血圧は，持続性高血圧と比較すると，長期予後は相対的に良好と考えられる[147)－152)]．その根拠としては，(1) 持続性高血圧に比べて，臓器障害は有意に少ないか，その程度が軽い，(2) 白衣高血圧が持続性高血圧に進展するのは一部の例であり，多くは，白衣高血圧にとどまる，などが挙げられる．

一方，白衣高血圧の予後は，正常血圧とほぼ同様と考えてよいかは不明であり，特に若年層についての長期予後，などに関する結論はまだ示されていない．白衣効果の程度と予後との間には相関はないとされる[120)]．しかしながら，平均 9 年間の追跡で，白衣高血圧の脳卒中発症は，ABP 高血圧と差がなくなるという報告がある[41)]．これは白衣高血圧では長期の観察の間に持続性高血圧に移行するリスクが高いという結果で説明されよう[132)]．今後，より大規模で長期にわたる研究を要するが，現時点では，少なくとも，短期間の観察の範囲内では，白衣高血圧は，正常血圧との間に予後の差はないと考えられる．

7 治　療

薬物療法の有用性の検討は，介入試験によらねばならないが，これはまだ確認がなされていない．白衣高血圧の治療の必要性は完全には否定し得ない．白衣高血圧の薬物治療に関しては随時血圧は降下させるものの，ABP には降圧効果を示さず，明らかな利益をもたらさないとする報告がある[107),153)]．一方，ABP 値が比較的高く心血管系疾患や臓器障害，糖尿病，メタボリックシンドロームなどを合併する高リスク白衣高血圧では降圧薬投与も考慮されるべきである[85),137),144)]．ただし治療を実践する際には以下の点を念頭に置く必要がある．

(1) 現時点では，白衣高血圧（現象）を特異的に治療する方法は確立されていない
(2) 通常の降圧薬治療による，白衣高血圧に伴う軽度の臓器障害に対しての効果は不明である
(3) 通常の降圧薬治療は，特に高齢者に対しては，過度の降圧を引き起こし，虚血性の臓器障害の引き金となる危険性がある

白衣高血圧に伴う臓器障害の予防のために，非薬物療法（生活習慣の修正）の実践が望ましい．非薬物療法の内容は，高血圧患者に対するものと同様である．随時血圧が極端に高い例や，動脈硬化を促進させる他の危険因子を有するか，既に臓器障害を発症している白衣高血圧に対しては，降圧薬治療による利益と不利益を十分に考慮した上で治療を始める．臓器障害がない白衣高血圧に対しては，積極的な降圧薬治療を行う必要はないと考えられる．注意深い経過観察により，持続性高血圧への移行，臓器障害の発症などを早期に発見する努力が必要である．

2 仮面高血圧

1 定義

自由行動下血圧（ABPM）あるいは家庭血圧値が高血圧（135/85 mmHg 以上）であるのに，診察室における血圧測定では 140/90 mmHg 未満となる病態をいう．従来逆白衣高血圧，白衣正常血圧などと呼ばれていたものと同義語であるが，米国の Pickering[154)] が masked hypertension と命名して以来仮面高血圧の名称が定着した．

2 頻度

定義によって異なるが10～30％と幅広く報告されている[155]が，我が国の大迫町研究では，一般住民の10.4％に認めている．同じく我が国でKawabeら[156]が家庭血圧測定を行った研究では，収縮期血圧で定義すると7.2％，拡張期血圧では8.7％が仮面高血圧であった．イタリアのPAMELA研究[138]では9％と報告している一方でSelentaら[157]の正常ボランティアでの研究では23％と報告している．

Bombelliら[158]のミラノ郊外の住民での調査によると，逆白衣高血圧の定義を昼間血圧と診察室血圧との差と定義すると，若年者に多く，高齢者になるにつれて減少することを報告している．Danish研究[159]では，42歳の男性の86％は昼間血圧が診察室での血圧よりも高いのに対して，72歳では51％のみに過ぎない．このことは高齢者ほど白衣高血圧が多いのに対し，若年者ではむしろ，昼間に血圧が上昇する職場高血圧あるいはストレス高血圧が多いことを示唆している．

仮面高血圧は，男性，喫煙者，アルコール飲用者に多いが，子供でも認められ，Lurbeら[160]は7.6％，Stanboulaら[161]は9.4％に認めたと報告している．肥満児童に仮面高血圧が多いか否かは一定の結論が得られていない．

一方，降圧薬治療では診察室血圧がコントロールされている症例のうち40％が仮面高血圧であるとの報告がある[162]．

3 原因

①逆白衣現象

診察室でも逆白衣現象，すなわち診察室で血圧が下降反応を呈することが理由の1つに挙げられる．医師に面談することで安心感を得られることや，日常におけるストレスからの一次的な開放，あるいは病院や診察室でも環境に対する安らぎ感が得られる場合に逆白衣現象が生じ得る．

②喫煙

喫煙は，ニコチンの血管収縮作用によって一過性に血圧を上昇させるが，健康診断や，受診時には待合の時間禁煙となるため血圧測定時には血圧が下降することが逆白衣現象を生じる[163]．

③職場および日常生活でのストレス

中間管理職などストレスの多い職種に従事する例では，ストレスの少ない職種に比べて長期的にみると高血圧への発症リスクが高いことがしられている．ストレスは職場高血圧の原因ともなり昼間型仮面高血圧の1つである．

④モーニングサージ

起床とともに血圧が急激に上昇する，いわゆるモーニングサージは昼間の診察室受診時には血圧は正常化しているために仮面高血圧となる．

⑤夜間就眠中の血圧非下降（non-dipperまたはriser）

夜間就眠中における血圧上昇は動脈硬化を促進させるが，昼間血圧は正常となることも多く，夜間優位の仮面高血圧として見逃されやすい．

4 仮面高血圧の分類

仮面高血圧は，未治療例と治療例に大別され，未治療例では昼間活動中に生じるタイプと夜間就眠中に生じるタイプに大別される．昼間活動中に生じるタイプの代表は，職場高血圧，ストレス高血圧あるいは喫煙に関連した高血圧である．また起床時の活動開始とともに血圧が急上昇するモーニングサージもこれに属する．一方夜間就眠中に生じる仮面高血圧には，いわゆるnon-dipperあるいは夜間高血圧（riser）がある．降圧薬治療中の仮面高血圧は降圧薬の持続性に関連する．したがって，仮面高血圧となる状態は以下のように分類される．

（1）昼間の血圧よりも夜間血圧が高いnon-dipper
（2）起床直後の血圧上昇が極端に高い，いわゆるモーニングサージ例
（3）日中における仕事中の活動量や精神的ストレスが多い職場高血圧
（4）喫煙者
（5）降圧薬の持続性に関連した仮面高血圧

5 仮面高血圧と臓器障害

Liuら[164]は仮面高血圧群の左室肥大および頸動脈硬化の重症度はいずれも正常血圧群よりも高度であり，かつ持続性高血圧群とは差がないことを報告している．さらにPAMELA研究[138]は降圧薬を服用していない3,200人の対象を，持続性高血圧（67％），真の正常血圧群（12％），白衣高血圧群（12％），仮面高血圧群（9％）の4群に分類したところ，仮面高血圧群の左室心筋重量は91.2g/m^{2}であり，正常血圧群の79.4g/m^{2}より有意に重く，かつ持続性高血圧群の94.2g/m^{2}と差がなかったことを報告している．Matsuiら[165]は未治療仮面高血圧例の頸動脈の内

膜-中膜肥厚（IMT）と脈波速度はいずれも正常血圧例よりも有意に高値であったと報告している．また大迫研究[166]では，仮面高血圧例ではMRIでの大脳白質病変，ラクナ病変とも正常血圧や白衣高血圧に比べて高度である．

6 仮面高血圧の長期予後

Björklund氏ら[167]は，健康調査ULSAM（Uppsala Longitudinal Study of Adult Men）の対象となった70歳の男性のうち，治療を受けていない578例について自由行動下自動血圧（ABP）を測定し，追跡調査を行った．診察室血圧の140/90 mmHg，ABPを135/85 mmHgと定義し，正常血圧（NT），Isolated ambulatory hypertension（IAH），持続性高血圧（SH）の3群に分けたところ，平均5.9年の追跡期間における脳心血管イベント発症率（/100・年）に対する正常血圧群に対するハザード比は，SH群2.74（95％信頼区間：1.37～5.47），IAH群2.60（95％信頼区間：1.07～6.29）となり，IAH群のリスクはSH群と同様に高いことを示した．Clementら[168]は降圧薬治療を受けている1,963例を平均5年間追跡し，24時間血圧値と心血管イベントとの関連について検討し，診察室収縮期血圧値を140 mmHg未満，140～159 mmHg，160 mmHg以上の3区分すると，いずれの区分でも24時間血圧が135 mmHg以上の症例は135 mmHg未満の症例に比べて常に2倍の心血管イベント発症リスクを有しており，診察室血圧が140 mmHg未満でも24時間血圧が135 mmHg以上の「仮面高血圧」群では診察室血圧が160 mmHg以上で24時間血圧が135 mmHg未満の「白衣高血圧」群よりもさらにリスクが高いことを報告している．

Ohkuboら[147]は大迫研究における1,332人の平均10年間の追跡調査において仮面高血圧を，診察室血圧＜140/90 mmHg，昼間血圧≧135/85 mmHgとした場合の心血管イベント発症リスクは正常血圧群に比べて2.13（95％信頼区間：1.38～3.29）であり，この値は持続性高血圧（診察室血圧＞140/90 mmHg，昼間血圧≧135/85 mmHgの2.26（95％信頼区間：1.49～3.41）と差がなかったと報告している．これらの報告は，臓器障害を進展させ，脳心血管系のリスクを予測するものは，診察室の血圧値ではなく，24時間血圧であることを如実に物語っている．Bobrieら[146]も家庭血圧計を測定した症例5,211例について3年間の追跡調査を実施し，家庭血圧のみ高血圧を呈する例では心血管リスクや心血管合併症が有意に多かったと報告している．

したがって，降圧治療中の仮面高血圧の発見に，ABPMや家庭血圧測定は必須であると同時に，これらの患者では診察室外血圧をも目標（135/85 mmHg未満）とした降圧治療が望ましい（後述）．一方，降圧薬非服用者で仮面高血圧である場合の診断・治療についてのエビデンスは現在ほとんどない．

7 夜間高血圧

①夜間血圧の評価法

ABPM法のみが夜間睡眠血圧を測定できる．「夜間」という意味には，就眠という生理的状態が含まれている．しかし，夜間血圧と睡眠血圧とは必ずしも一致しない．また脳波上の睡眠時相によって血圧は異なり，徐波睡眠相（深睡眠）で最も血圧は低下し，REM睡眠には大きな血圧動揺がみられる[169)－171)]．したがって，夜間といえども覚醒時間帯が多ければ真の睡眠血圧より夜間血圧はかなり高くなってしまう[29)]．特に高齢者では夜間尿のため起床することが多く，このことを評価の上で配慮しなければならない．またABPM法は上腕カフ加圧を行っているため，初めてABPM法を行う人では加圧のために覚醒ないし睡眠深度が浅くなり血圧が上昇することがあり[172),173)]，特に睡眠障害を有する患者ではカフ加圧時に覚醒して血圧が上昇（14/4 mmHg）することが報告されている[25)]．ABPM施行時に極端に睡眠が妨げられた場合，その血圧値が予後を正確に予測し得ない．

夜間血圧は，睡眠深度により変動するため，その再現性は必ずしも良くない[174)－176)]．このため，血圧日内変動を昼間血圧（BP high）と夜間血圧（BP low）の2相の矩形波に分け，最適な2相矩形波を計算する方法（square wave fit）[177)]や累積加算（cumulative sums）法[178)]によって夜間血圧（BP min）を再現良く推定する方法が考案されている．栃久保らは，心拍数と血圧の相関式と最小心拍数から導き出される夜間の推計学的「基底血圧値」を提唱している[179)－183)]．

②夜間血圧（絶対値）の意義

夜間基底血圧は，血圧変動における外因成分の影響が少なく，主に内因成分により規定され，この時の心拍出量係数は個人差が少なく，全末梢血管抵抗係数に依存している[182)]．一方昼間血圧には若年者では心拍出量増加分が多く関与し，高齢者では全末梢血管抵抗の増加分も関与する[184)]．また，夜間血圧には食塩感受性高血圧患者では食塩摂取量も関与しているとの報告がある[185)]．

夜間基底血圧の絶対値が高い者ほど，高血圧重症度や左心室重量係数（LVM index）が増加する傾向がみら

れ[179),186)]，また高血圧重症度が高ければ夜間睡眠血圧も高い傾向がみられる[179)]．しかし，昼間血圧は高血圧重症度が高いと高くなるが，逆に昼間血圧が高くても必ずしも重症度が高くないことがあり，昼間血圧平均と夜間基底血圧の比（昼間血圧上昇率）は重症高血圧患者では小さくなる傾向がみられる[179)]．重症高血圧患者では昼間活動が少なく，このため昼間血圧上昇率が低い可能性がある．これらのことより，夜間睡眠血圧は昼間血圧よりも高血圧重症度をよく反映しているものと考えられる．

これまでの報告では，夜間と昼間血圧およびLVM indexの相互関係について，meta-analysisの結果ではLVM indexと両者の相関に差がないとするもの[187)]，夜間収縮期血圧の方が，昼間収縮期血圧よりも相関係数が高いとする報告[188)－190)]，昼間血圧の方が相関が高いとする報告[191),192)]など一定していないが，Palatiniら[193)]は，462例の高血圧患者において夜間血圧が高い例ほど高血圧性臓器障害スコアが高いと報告している．

近年，いくつかの疫学調査より，24時間血圧の中でも夜間血圧値が最も心血管疾患発症の予後予測能の優れると報告されている[194),195)]．また，夜間血圧高値は心血管疾患発症だけでなく，心血管疾患死亡あるいは総死亡とも関連する[194),195)]．最近のABPMの国際データーベース（IDACO）からは，高血圧患者の中でも特に治療中の場合には，夜間血圧値のみが心血管疾患発症と関連し，覚醒時血圧からは心血管疾患の発症を予測することができなかった[194)]．

8 職場高血圧

健康診断時や診察室では正常血圧であるが，職場就業中には高血圧となる状態を職場高血圧（workplace hypertension）という．

①職場高血圧の頻度と特性

東京都庁に勤務する職員265人（平均41.4±10.7歳）を対象に行ったHaradaらの研究[196)]によると，職場高血圧を140/90 mmHg以上と定義した場合，全体197人のうち45人（23％）が職場高血圧であった．さらに性，年齢，BMI，家族歴の有無，総コレステロール値，中性脂肪を独立変数とし，職場血圧上昇度を従属変数として多変量解析を行ったところ，年齢，BMI，家族歴の有無が有意な因子であった．

②ストレス性高血圧としての職場高血圧

フラミンガム追跡研究[197)]によると，日常生活のストレスを，程度によって3段階に区分して約16～20年間追跡すると，ストレスが最も高度な群は高血圧に進展する確率が極めて高い．Pickering[155)]は昼間活動時に上昇するmasked hypertensionは，heavy smoker，hard workerなどに多く，特に職場でのストレスの関与が少なくないことを指摘している．中でもhigh demand/low decision control群は24時間血圧高値を示し，特にhigh strain jobの男性では左室肥大など既に臓器障害を来たしている可能性が高いと報告している．Steptoeら[198)]は，47～59歳の従業者に24時間血圧計を装着し，job demandとjob controlによって，分析したところ，性，年齢に関係なくlow controlの群は昼間血圧のみならず24時間血圧が高値を呈すると報告した．Ohlinらは男性のみが，仕事中におけるストレスと6.5年後の血圧上昇に関連していた報告している[199)]．一般に職場での健康診断での血圧測定は，必ずしも本来の活動時の血圧値を反映しない可能性がある．

9 ストレス性高血圧

同じ降圧薬で良好にコントロールされていた血圧が，突然上昇し始めた場合には，体重の増加や食生活の変化をチェックする以外に，ストレスとなる環境要因に変化がないかどうかもチェックするべきである．家庭内の問題，職場での人間関係，あるいは配偶者の疾患や介護という問題はストレスとして高血圧への影響も大きい．

ストレスは視床下部に作用し，交感神経を賦活させることで血圧上昇や心拍数上昇をもたらすことから，その治療にはβ遮断薬がしばしば有効である．Saitoら[200)]は阪神淡路大震災後の平均血圧変化を降圧薬別に検討し，β遮断薬治療群でのみ有意な血圧抑制が認められたとの報告を行っている．

10 降圧薬の持続に関連した仮面高血圧

現在，我が国で広く用いられている降圧薬は，Ca拮抗薬を筆頭に，ACE阻害薬，アンジオテンシン受容体拮抗薬などいずれも降圧効果の発現が速やかであり，いわゆる切れ味のよい降圧薬である．これらの薬剤は速やかな降圧効果の発現という長所の半面，降圧効果の持続性という問題もある．すなわちこれらの薬剤の多くが，血中濃度に依存して降圧効果を発揮するために，血中濃度が低下すると降圧効果が減弱する．しかも1日2回あるいは3回服薬が必要な薬剤でも服薬アドヒアランスを優先して，無理に1日1回服用とした薬剤が多く，このことが夜間から早朝にかけての高血圧をもたらす最大の要因となっている．その結果，夜間から早朝への血圧コ

ントロールが不充分な症例が多い原因となる．このような早朝高血圧を伴う仮面高血圧症に対する対策として，以下のような方法が考えられる．

①服薬方法の変更

多くの降圧薬は朝食後服用となっているが，薬物動態的な根拠があるわけではなく，単に服薬アドヒアランスを考慮した，慣習的な方法といえる．血中濃度に依存して薬効を発揮する薬剤では，きちんと24時間を通して効果が発揮されるような服薬方法と時間を考慮すべきである．すなわち1日1回とされていても1日2回，朝と就寝前に分けて服薬する．あるいは就寝前のみの服薬に切り替えるなどの方策が有用である．

また，2種類以上の降圧薬を服用する場合には，例えば朝食後にはACE阻害薬，就寝前はCa拮抗薬という具合に時間差を考慮した方法も有効である．この場合の薬剤選択にあたって，注意が必要なこととして，いずれも降圧に伴って心拍数を増やさない降圧薬の選択が重要である．特にCa拮抗薬の中では，降圧効果が強くても，持続が短いために降圧とともに強力な血管拡張作用により反射性の心拍数の上昇がみられる症例があり，注意が必要である．

②利尿薬の併用

利尿薬という廉価であるが，確実に，しかも長時間持続する降圧効果を発揮する降圧薬が非常に有用であることがALLHAT研究で証明された[201]．しかも常用量の半分あるいは1/4の用量でも，充分な降圧効果と合併症予防効果を発揮することが明らかになったのである．利尿薬の降圧効果は血中濃度に依存しないために，速やかな降圧は得られにくく，数週間してから緩徐に効いてくるが，降圧効果の持続は長く，24時間以上であるために，1日のうちで降圧効果の途切れがない．特にACE阻害薬あるいはARBと利尿薬を併用することによって，レニンアンジオテンシン系に対する影響をお互いに補完する形になり，降圧効果は単剤よりも一層増強される．

③T/P比の高い持続性降圧薬

長時間作用型の降圧薬特にCa拮抗薬，ACE阻害薬，あるいはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬などでもT/P比が50％以上の薬剤が好ましい[202]．血管拡張性降圧薬の中でも短時間作用型の降圧薬を就寝前に服用することは避けるべきである．短時間作用型の血管拡張薬は，血圧下降と同時に頻脈を来たし心筋酸素消費量を増大させ，ついには心筋虚血を誘発する可能性があるからである．持続性が短い降圧薬の場合には必ずしも1日1回服薬にこだわることなく，1日2回に分けて服薬するなどの工夫も有用である（表5）．

3 早朝高血圧

日本高血圧学会・高血圧治療ガイドラインJSH2009では早朝高血圧の定義は，早朝に測定した血圧の平均が135/85mmHg以上の場合としている[84]．この定義による早朝高血圧は，2つのタイプに分けられる．1つは血圧モーニングサージ型であり，早朝に血圧レベルが急激に上昇するタイプである．もう1つはriser/non-dipper（夜間高血圧型）であり，夜間から早朝にかけて持続して血圧が高いタイプである[203]．

この両者はともに心血管リスクとなる研究成績が蓄積されつつある．ABPMには，この2つのタイプの早朝高血圧の区別ができる利点がある．

1 早朝高血圧と脳心事故のエビデンス

早朝には心血管イベントが多く，同様に血圧も夜間から早朝にかけて上昇する日内変動を示す．早朝血圧は脳，心臓，腎臓すべての血管リスクと有意に関連している．これまで，血圧モーニングサージ（夜間から早朝にかけての血圧上昇）が心血管イベントのリスクとなることを示す前向き研究が発表されている．1つは自治医大ABPM研究であり，高齢者高血圧の血圧モーニングサージが24時間血圧レベルとは独立して脳卒中リスクとなることを示した[57]．フランスの追跡研究においても，血圧モーニングサージが心血管イベントのリスクとなっていた[204]．地域一般住民を対象にした大迫研究においても，血圧モーニングサージは脳出血のリスクになることが示された[55]．正常血圧の高齢者においても心血管イベントのリスクになることが示されている[205]．また，8か国5,645人を対象に，約10年間にわたり予後を追跡した国際共同研究においても，血圧モーニングサージが心血管イベントや心血管死のリスクになることが確認されている[58]．また，riser/non-dipper（夜間高血圧型）も，24時間血圧レベルや，血圧モーニングサージとは独立して，脳，心臓，腎臓の血管イベントのリスクになる．

表5　仮面高血圧への対策（降圧薬服薬例）

服薬時刻の変更
服薬回数の変更
併用薬との服薬時間の分散
利尿薬の追加あるいは利尿薬への切り替え

2 早朝高血圧と臓器障害

これまでの研究において，血圧モーニングサージは高血圧に関連した臓器障害のリスクとなることが示されている．高齢者高血圧患者を対象にした研究において，起床時の血圧モーニングサージは心エコー検査で評価した左室心筋重量係数と相関していることが示されている[206]．地域一般住民においても，血圧モーニングサージが早朝の身体活動とは独立して左室心筋重量係数と関連していることが明らかにされた[207]．

さらに血圧モーニングサージが，脈波伝播速度（PWV）[208]とも相関している．また，正常血圧者においても血圧モーニングサージは左室心筋重量係数や尿中アルブミンと相関し[209]，臓器障害のリスクとなることが報告されている．また，血圧モーニングサージを伴う高血圧患者では，頸動脈内膜肥厚が大きく，血中インターロイキン6やC反応性蛋白などの炎症マーカーが高値を示すことが示されている[210]．

さらに血圧モーニングサージが増強した高血圧患者の頸動脈プラークでは，マクロファージの浸潤が多く，平滑筋細胞やコラーゲンが少ない不安定化プラークの特徴を有することが示されている[211]．この頸動脈プラークの解析では，酸化ストレスの増加およびプロテアゾームユビキチン系の活性化亢進が示されている．さらに，炎症関連遺伝子を調節する転写因子（NF-κB）の活性亢進も認められ，血圧モーニングサージが炎症反応を介して，動脈硬化プラークの不安定化に寄与する分子メカニズムが関与していることが組織学的に示された．さらに，血圧モーニングサージと細動脈リモデリングとが相関していることが報告されている[212]．治療中の高血圧患者においても血圧モーニングサージが増強している群では，24時間血圧が良好にコントロールされていても，左室心筋重量係数と頸動脈内膜肥厚が大きく，心血管リモデリングが進行している[213]．

3 早朝高血圧の発生ならびに心血管リスクとなる機序

血圧モーニングサージが心血管疾患のリスクとなる機序として，心血管イベントの発症トリガーとしての役割がある．急激な血圧上昇は血管壁に対して直接的な圧負荷を加え，血流増加によるずり応力を増加させ，血管壁のスパズムを生じやすくし，プラークの破綻に寄与すると考えられている．さらに早朝には，交感神経系の活動を介して血小板凝集能が亢進し，アンジオテンシンⅡにより線溶系抑制因子であるプラスミノーゲン活性化阻害因子（PAI-1）が増加するため，プラーク破綻後の血栓形成が促進される[214]．もう一方の機序として，血圧モーニングサージが血圧ならびに血流変動の過負荷として，心血管・腎障害を進展させることが考えられる．このモーニングサージの心血管負荷は，交感神経系やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系が亢進しており夜間から早朝にかけてより大きなものとなる可能性がある．

このモーニングサージの増大は，睡眠障害，加齢，高血圧，血糖異常，飲酒や早朝の喫煙，精神的・肉体的ストレスの増加でもたらされ，その機序として，早朝の内皮機能低下や小血管リモデリングの進展，大血管スティッフネスの増大や圧受容体感受性の低下，交感神経やRAA系の亢進などが考えられる[215]．

一方，夜間高血圧タイプの早朝高血圧の機序として，心不全や慢性腎臓病，食塩感受性亢進や食塩過剰摂取などによる循環血液量の増加，特に起立性低血圧などを合併する糖尿病などの自律神経障害，睡眠時無呼吸症候群などの睡眠障害などが病因となる．

4 早朝高血圧の治療

早朝高血圧の非特異的降圧治療として24時間持続する長時間作用型降圧薬を使用することが原則である．

長時間作用型カルシウム拮抗薬や利尿薬がその典型薬剤である．しかし，1日1回型の降圧薬においても，実際に朝服用後，翌朝まで降圧力が持続する薬剤は少なく，その降圧力の持続は個人で異なる．1日1回型降圧薬の朝1回処方においても，早朝血圧が高い場合，朝夕2分割処方するなどの工夫が必要である．

早朝高血圧の特異的治療としては，早朝に活性が増強する交感神経系やRAA系の抑制薬がある．交感神経遮断薬（α遮断薬，α/β遮断薬，中枢性）の就寝前投与は早朝高血圧や血圧モーニングサージを効果的に抑制することが示されている．HALT（Hypertension And Lipid Trial）試験では，α遮断薬ドキサゾシンの就寝前投与で早朝血圧が低下することが報告されている[216]．このドキサゾシンによる血圧モーニングサージの抑制効果は，無症候性脳梗塞が進展している群でより大きかった[217]．JMS-1（Japan Morning Surge-1）研究では，早朝に自己測定した家庭血圧をターゲットとしたα遮断薬就寝前投与を行ったが，早朝血圧低下に伴い，微量アルブミン尿が低下した[218]．また，中枢性α2拮抗薬グアナベンズやクロニジンの就寝投与も早朝高血圧が有意に低下させる[219]．心拍数増加の抑制作用も併せ持つアゼルニジピンやシルニジピンなどの新規カルシウム拮抗薬も特異的

治療となる[220),221)].

RA系抑制薬の就寝前投与も早朝血圧の特異的治療となる．J-TOP（the Japan Morning Surge-Target Organ Protection）研究において，ARBの就寝前投与では，ARB朝起床後投与に比べて，早朝血圧低下度は同程度であったが，微量アルブミン尿の改善効果が優れていた[222)]．この効果は，特に早朝高血圧患者において顕著であった．したがって，夜間から早朝にかけて活性化されるRAA系の抑制により，血圧低下を超えた臓器保護効果が期待される．

JSH2009では，ハイリスク高血圧患者に対してRA系抑制薬が推奨されているが，早朝血圧の厳格なコントロールは通常1剤の降圧薬では難しく，併用療法が必要となることが多い．異なるクラスの薬剤を複数，異なる時間帯に投与する時間降圧療法も必要となる[223)]．長時間作用型カルシウム拮抗薬との併用は血圧モーニングサージや血圧変動性を抑制する．夜間血圧を低下させるには少量利尿薬と併用が望ましいが，血圧モーニングサージ自体のリスクは軽減しない．

4 血圧日内変動

ヒトに限らず，一定の周期で自転している地球上に存在する生物は生命現象に周期的変化を有しており，その周期性は「生物（生体）リズム（biological rhythm）」と呼ばれている．様々な周期の生物リズムが存在する中で，特に24±4時間の周期であるものを概日リズム（circadian rhythm）という[224)]．ヒトの機能のうち，生物リズムが確認されているものは300にものぼるといわれており，血圧もそのうちの1つである．ヒトの血圧に概日リズムが認められることは，1966年，Minnesota大学のHalbergによって最初に報告されている．

一般成人においては，1日に10万回程度の心拍数があるとされており，実際にはそれぞれの心拍に対して異なる血圧値が存在する．この血圧の変動性自体は，体位や精神・身体活動などの外因刺激に対する生理的反応であり，血圧変動はこれらに同調する[225)－235)]．シフトワーカーのABPMは，時計時間よりも身体活動レベルに従った血圧変動パターンを示す[225),226),230),231),235)]．一方で，夜勤初日と4日目の日内変動を比較した報告によると，夜勤初日には正常な日内変動が消失したが，夜勤4日目には多くが日勤の日内変動パターンに戻っていた[234)]．したがって，血圧日内変動は，覚醒睡眠といった外因性の生活リズムと，内因性体内リズムの両者に影響されていることが示唆されている．刻一刻と変動する血圧を，どのspanで区切るかによって，短期変動，日内変動，日差変動，週内変動，季節変動などの血圧変動が定義される．連日測定することが一般的ではないABPMでは，日差変動や週内変動をとらえることは実際的ではない．一方で，24時間測定した値からは短期変動，日内変動をとらえることが可能である．これら2つの変動性は広義の日内変動として定義される．

一心拍ごとの血圧変動は，「血圧短期変動」として認識されている．厳密には直接法による血圧の連続測定によってのみとらえることが可能であるが，観血的動脈測定法を日常の臨床に応用することは，手技や侵襲性，感染症のリスクが増大する点などから現実的ではない．したがって，通常は15～30分ごとに1回測定されるABPMの昼間，夜間，24時間に得られる血圧値の標準偏差（SD）あるいは変動係数（CV）としてとらえられる．ただし，24時間血圧のSDは夜間血圧の降圧度と強く相関するため，後述する狭義の日内変動そのものをとらえていると考えられる．よって，短期変動をとらえるためには昼間，夜間それぞれのSDもしくはCVを算出することが推奨される[236)]．ABPMから得られたSDは脈圧と独立して正相関していること[236)]や，正常血圧者では有意な関連を認めない[237)]が，高血圧患者では圧受容体反射機能と有意な関連が認められることなどから[238)]，高血圧患者において圧受容体反射機能の障害が短期変動の増大する原因の1つとして考えられている．したがって，短期変動は，脈圧や圧受容体反射機能と関連のある動脈stiffnessを反映していることが予測される．

狭義の日内変動は，覚醒して日常生活を営んでいる時間帯における昼間血圧と，睡眠し，安静臥床状態にある夜間血圧との関係を比較したものである．具体的には，昼間血圧の平均値に対する夜間血圧の平均値の変化度で定義される．日内変動は，正常者や多くの本態性高血圧患者において認められるが，本態性高血圧症の一部を含め，ある種の病態でこの日内変動性が障害され，時には日内変動が消失したり逆転したりする．**表6**に，血圧日内変動が障害される様々な病態を挙げる．様々な病態における血圧日内変動性の変化は，血圧日内変動の成因の機序解明への1つのモデルとして注目される．

1 本態性高血圧

①血圧日内変動の評価と再現性

現在とは定義が異なるものの，1988年にO'Brienらによって初めてdipper，non-dipperという言葉が使用され，ABPMによる血圧日内変動と生命予後とに関連がある

表6　血圧日内変動が障害される病態

1. 脳血管障害
   無症候性
   症候性
   Binswanger型脳血管痴呆
2. 心筋梗塞，心不全
3. 慢性腎障害
4. 糖尿病
5. 動脈硬化性腎動脈狭窄に伴う腎血管性高血圧症
6. 閉塞性動脈硬化症
7. 睡眠時無呼吸症候群
8. 高齢男性
9. 長期臥床
10. 悪性高血圧，高血圧性脳症
11. 子癇，前子癇
12. 二次性高血圧（原発性アルドステロン症，クッシング症候群など）

ことが報告された[239]．現在では，昼間覚醒時血圧の平均の10%以上，夜間血圧の平均が下降するものをdipper，10%未満の下降を認めるものをnon-dipperと定義する．dipperの中でも20%以上，下降するものをextreme-dipper，non-dipperの中でも昼間血圧の平均よりも夜間血圧の平均が上昇しているものをriserと定義することが多い[46]．しかし収縮期血圧，拡張期血圧あるいは平均血圧のどれを用いて定義するか，についてはコンセンサスが得られていない．ただし，現状では収縮期血圧で定義している研究が多い．カットオフ値についても確かな根拠はなく，正常血圧および高血圧者数千名からなる集団の成績をプールしたinternational data base[240]によると，夜間の血圧下降度の平均は16.7 ± 11.0/13.6 ± 8.1 mmHgで，パーセンテージでは収縮期血圧は覚醒時の13%，拡張期血圧は17%夜間に下降している．non-dipperを前述の昼間血圧の平均と比べて夜間血圧の平均の低下が10%未満するというカットオフ値を用いて定義した場合，その頻度は高血圧患者の約30%であった．この頻度は，後述する我が国での報告とおおよそ一致している．

ABPMの再現性は，それほど満足できるものではない．HARVEST研究で再現性を検討した報告では，日内変動の再現性はある程度認められるものの，短期変動の再現性は良くない[241]．dipper，non-dipperの分類の再現性は，2日間測定したABPM間で2回とも同じ分類となる患者の割合は約70%程度であり，約30%は1回目と2回目で血圧日内変動パターン分類が異なっていた[68),242),243)]．再現性に影響を与える因子として体重変化[241]，飲酒[244]などが挙げられており，測定を行う際には注意が必要である．さらに，血圧には週内変動が存在することも示唆されている．夜間血圧には週内変動は認めないが，昼間血圧，特に早朝血圧は明らかな週内変動を示し，血圧モーニングサージが月曜日に最大値を示すことから「月曜モーニングサージ（Monday morning surge）」と呼ばれている[245]．したがって，ABPMを再測定する際には測定曜日を考慮することによって，再現性を向上できる可能性がある．また，ABPM測定日に日常と比較して2時間以上の睡眠障害が起こった場合には，夜間血圧の予後予測能が著しく低下する[246]．そのため，血圧日内変動を評価する際には，測定後に睡眠状態を必ず問診し，ABPMによって睡眠が障害されなかったかどうかを確認する必要がある．

昼間と夜間を区切る方法についてもコンセンサスが得られていない．しかし，最も信頼し得る方法は被験者に覚醒時間と睡眠時間を申告してもらう方法である．一方で，一部の臨床試験では固定した時間帯を用いる方法（fixed-time method）が採用されている．この方法は21:01−00:59hと06:01−08:59hを睡眠，覚醒の状態において個人差が大きい時間帯とみなしデータを除外し，昼間を09:00−21:00h，夜間を01:00−06:00hと定義してその時間帯の血圧値のみを採用するものである[247]．簡便である反面，再現性がさらに悪化する可能性がある．また，この方法では心血管イベントのリスクとなるモーニングサージが採用データから除外されてしまう可能性があるためリスクを過小評価しかねない．

②dipper，non-dipper

dipper，non-dipper，riser，extreme-dipper，それぞれの我が国の集団における頻度は，対象とする集団の特徴によって少し異なるがおおよその一致を認める．575名の未治療高齢者高血圧（平均年齢72.5歳）を対象とした自治医科大学ABPM研究では，dipper 40 %，non-dipper 32 %，riser 11 %，extreme-dipper 17 %であった[46]．1,542名の一般住民（平均年齢61.0歳）を対象とした大迫研究では，dipper 48%，non-dipper 27%，riser 7%，extreme-dipper 18%であった[47]．背景因子としてdipperと比べて，non-dipperでは高齢，男性，降圧薬治療を受けているという傾向がある[46),47),248)]．

non-dipperではdipperと比較して，高血圧性臓器障害が進行しているという報告が多く，そのリスクはほぼ確立していると考えてよい．我が国の高齢者高血圧においてnon-dipperではdipperと比較して，脳血管性認知症や脳梗塞のリスク因子と考えられているMRIで診断した無症候性ラクナ梗塞や側脳室周囲の虚血性変化（priventricular hyperintensity，PVH）を高率に有することが示されている[44),249)]．同様に心血管イベントのリスク因子とされている，尿中アルブミン排泄[44),250),251)]，左室肥大[68),189),252)−254)]，BNP上昇[255)]がdipperと比較して

non-dipperで高率に認められている．24時間血圧が正常の血圧群においても，non-dipperやriserでは左室肥大が進行しており，特に求心性心肥大を合併する頻度が高い[256]．内膜中膜複合体（Intima-media thickness, IMT）[254),257),258)]，頸動脈プラーク[258)]，橈骨動脈のAugmentation Index[259)]もdipperと比較してnon-dipperで増大していると報告されている．また，riserでは，他のパターンと比較してcarotid-femoral PWVが高値であった[260)]．これらのことから，夜間血圧が低下しないことは動脈stiffnessの原因となることも示唆される．さらに，dipperと比較してnon-dipper，riserでは認知症の前段階である軽度の認知力低下が高頻度に認められている[261)]．non-dipperではdipperと比較して血小板機能亢進が認められる[262)]ことや，hs-CRPが高値となる[262),263)]ことも報告されており，これらがnon-dipperで心血管イベントのリスクが増大する機序の一端を担っている可能性も示唆される．実際に，脳卒中[46),55)]，脳出血[264)]，心不全[265)]など，心血管イベントのリスクがnon-dipperで上昇していることも報告されている[35),47),266)－269)]．特に，他のパターンと比較してriserでは，脳卒中は2倍，突然死を含む心血管イベントは6倍と著明に上昇していた[270)]．欧州で行われた試験における3,468人を対象としたメタアナリシスでは，dipperと比較して，riserでのみ心血管イベントのリスクが上昇していた[271)]．また，睡眠時間の短縮はriserと相乗的に心血管イベントのリスク増加させる[272)]ことなどから，non-dipper型の中でも夜間血圧がさらに上昇するriserのリスクの大きさが示唆されている．一方で，尿中アルブミン排泄[68)]，左室肥大[273)－275)]，IMT[68)]，頸動脈プラーク[68),257)]や，さらには心血管イベントのリスク[276)]もdipperとnon-dipperで変わらないという報告もある．

③extreme-dipper

昼間血圧と比較して，過度に夜間血圧の低下するextreme-dipperでは，夜間における重要臓器への血流低下が予測され，虚血性臓器障害が進行している可能性が指摘されている[44)]．extreme-dipperでは，dipperと比較して無症候性脳梗塞の頻度が高く，追跡調査による脳卒中発症率も高い[46)]．他にも深部白質病変が進行している[43)]，脳出血の頻度が高い[55)]，などが報告されている．また，認知症の前段階ともいえる軽度の認知力低下も高頻度に認められている[261)]．extreme-dipperでは活性酸素種（reactive oxygen species）が他のパターンよりも増加しており，心血管疾患イベントの原因の1つとなっていることも示唆されている[277)]．さらには，虚血性心疾患を合併した高血圧患者において，extreme-dipper型を示す患者に降圧治療を行うことによって夜間の虚血発作がむしろ増加したとの報告もある[278)]．

一方で，extreme-dipperは心血管イベントのリスクとならないとする報告もある[47)]．欧州で行われた試験における3,468人を対象としたメタアナリシスでは，dipperと比較して，extreme-dipperでは，心血管イベントのリスクは変わらないが，主要心血管イベントのリスクが低い傾向を認め，全死亡のリスクは低下していた[271)]．また，extreme-dipperのうち，24％はモーニングサージを伴っており[57)]，extreme-dipperの一部は，モーニングサージの鏡像現象をとらえている可能性も示唆されている．

④異常な血圧日内変動の原因・機序

異常な血圧日内変動の原因・機序は多様である．臓器障害や心血管リスクが最も低いという報告の多いdipperが正常型であることは明らかである．血圧日内変動の異常と臓器障害や心血管リスクは，どちらが原因で，結果であるのかは，これまでの研究からは明確にできていない．夜間血圧が低下しないため，血圧による負荷が夜間にも持続し，臓器障害や心血管リスクを増悪させる，一方で，臓器障害進行の結果，重要臓器の自動調節機能が低下し，灌流を維持するため二次的に夜間血圧が高く維持される可能性もある．おそらくは，どちらの機序も存在し，悪循環を形成していることが示唆される．

食塩感受性高血圧患者に食塩負荷を行うと夜間血圧が低下せず[279)]，non-dipperの割合が増加する[280)]．一方で，食塩制限[185)]，利尿薬[281)]の投与，カリウム負荷[282)]などによって，non-dipperがdipperへと変化することが報告されている．non-dipperでは，尿中Na排泄の日内変動の異常が存在し，正常で認められる夜間の尿中Na排泄の低下を認めない[283)]．つまり，Na摂取量が過剰となると，昼間に排泄しきれなかったNaを夜間に圧利尿で排泄しようと代償していると考えられ，これがnon-dipperの機序の1つとして示唆される．また，心不全や腎不全などの循環血液量の増加も，同じような機序から夜間血圧を特異的に増加させる原因となっている．

交感神経の過活動を介する機序も数多く報告されている．non-dipperでは通常認められる夜間での，交感神経の活動性低下[284)]や，副交感神経の活動性上昇[285)]の程度が小さいことが分かっている．また，食塩感受性群では，食塩負荷により夜間の血漿ノルアドレナリン濃度の低下障害が観察されている[286)]．riserでは他のパターンと比較して，交感神経の活動性が高く，異常な日内変動の原因の1つであると考えられる[287)]．事実，α遮断薬はnon-

dipperでのみ夜間血圧を降圧させる[288]ことや，α遮断薬の就眠前投与によって，non-dipper，riserでのみ夜間血圧が有意に低下したことが報告されている[289]．すなわち，夜間における交感神経の活動性の低下が障害されていることが血圧日内変動の原因・機序の1つであることは間違いない．しかし，一方で，交感神経や副交感神経の活動性自体が非常に低下している自律神経障害を起因とする疾患で，non-dipperを呈する割合が多い事実[290]から考察するに，原因・機序の本質は，夜間における交感神経の活動性低下障害ではなく，自律神経系の調節障害そのものにあることが示唆される[291]．その一方で，自律神経の異常や食塩負荷，循環血液量増大と血圧日内変動は関連しないとする報告も存在する[292]．

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の日内変動が，腎機能障害と関連して血圧日内変動を来たす一因であることも示唆されている[293]が，十分な検討がなされているとはいえず，結論を出すには至っていない．

他にも，原因・機序として考えられることが，様々な因子にわたって検討されている．長期臥床患者では夜間の血圧低下が起こりにくく，non-dipperの割合が高い，さらに脳萎縮を来たしている長期臥床患者ではこの傾向がさらに高かった[294]．松果体除去術後に夜間血圧の低下が消失し[295]，この現象はメラトニン投与で可逆的であった[296]．したがって，メラトニン分泌の異常が血圧日内変動の異常形成と関わっていることも示唆されている[297]．non-dipperではdipperと比較してアディポネクチンが低下しており[275]，糖代謝異常との関連の機序が示唆されている．さらに，non-dipperではdipperと比較してインスリン抵抗性が増大していた[275]．実際に，インスリン抵抗性改善作用のあるピオグリタゾンの投与によって，昼間血圧が変化することなく，夜間血圧の特異的な降圧が認められている[298]ことなどから，インスリン抵抗性は，一部，交感神経の過活動などを介して夜間血圧上昇の機序となっている可能性が考察される[299]．夜間の身体活動度をdipperとnon-dipper間で比較した研究では，non-dipperで有意に身体活動度が上昇していた[233]．この夜間の身体活動度は，夜間の飲水行動，排尿や浅い睡眠などに起因している．一方で，身体活動度に有意な差は認めず，むしろ，non-dipperは降圧薬治療と関連していたという報告もある[248]．つまり，non-dipperの原因の1つとして，昼間には降圧効果が十分であるものの夜間にまで薬効が持続せず，24時間にわたる血圧コントロールが不十分である集団をとらえている可能性も示唆されている．

これらの他にも，後述する睡眠時無呼吸，慢性腎障害などが血圧日内変動の障害を来たす原因・機序の1つであることも分かっている．

2 自律神経障害

多系統萎縮症やパーキンソン病[300]，典型的にはShy-Drager症候群，あるいは高位脊髄障害[301]などで，中枢性の自律神経障害を伴う病態では，血圧日内変動が消失している．さらに，pure autonomic failure[302]やアミロイドニューロパチー，糖尿病性神経障害[303]など末梢性自律神経障害が高度な例でもnon-dipperが多い．このように中枢性および末梢性の自律神経障害は血圧日内変動を消失させる．

血圧日内変動には交感神経と副交感神経のバランスが関与しており，power spectral analysisにより，dipperでは夜間血圧の交感神経指標が低下し，副交感指標が上昇することが指摘されている[285]．また，筋交感神経活動を測定することにより，血圧日内変動パターンと交感神経活動の関連をみた研究では，riser型が他の血圧日内変動パターンに比較して，最も交感神経活動が高かった[287]．

また，血圧日内変動パターンにより自律神経の病態が異なることも指摘され，morning surge型の高血圧は起立性高血圧がみられ，riser型は起立性低血圧が多くみられるなど，起立性調節障害と血圧日内変動異常の関連も指摘されており[304]，起立性高血圧現象はα遮断薬で抑制されたことから，交感神経系のα作用が起立性高血圧に関連している可能性がある[305]．

3 臓器移植

24時間血圧測定は臓器障害の評価，心血管イベントの予測に重要であり，臓器移植を行う患者の血圧管理に推奨されている．移植手術により自律神経の求心路・遠心路が切断されたり，免疫抑制剤により障害され，血圧日内変動が消失しnon-dipperがみられることが多いとされる．腎不全患者ではnon-dipperを呈することが多く，20例の腎移植を対象とした研究では，dipperは15％であったが，腎移植手術後1か月では全症例non-dipperとなった．しかし1年後には40％がdipperとなった[306]．腎機能障害の回復でdipperの比率が増えるなどの機序が推察されている．

4 脳血管障害

①慢性期脳血管障害

高血圧と脳血管障害の関連は，高血圧が頸部や大動脈

のアテローム硬化を促進しアテローム血栓性梗塞を引き起こし，高血圧により促進された心房細動が心原性脳塞栓症を起こすなどの点も重要であるが，最も直接的には以下のような脳の高血圧性細小血管病変を引き起こす点にある．200～800μmの血管が血管壊死やリポヒアリノーシスなどの機序で閉塞して小梗塞が生じるラクナ梗塞，血管径が100μmあるいはそれ以下の髄質動脈がヒアリン様の硬化を起こし脳循環調節障害により生じると考えられる虚血性白質病変（WMLs），穿通枝の微小動脈瘤が破れて起こる脳出血あるいは微小出血，などの高血圧性細小血管病変は脳の高血圧性臓器障害のマーカーであるといえる．これらの病変自体は症候性・無症候性を問わず，24時間血圧平均高値，特に，夜間血圧高値，さらに，non-dipperの頻度と強い相関を示すことが報告されている．脳の穿通枝の梗塞であるラクナ梗塞の多発とnon-dipperの頻度が相関する傾向にある[44),307),308)]．WMLsでは，特に，脳室周囲のWMLsが特に認知機能障害に関与するが，脳室周囲のWMLsは皮質下のWMLsよりnon-dipperとの関連が強い傾向にある[309)－312)]．最近ではWMLsの定量化が進み，その容積は24時間血圧平均値と正の相関，夜間降圧度と負の相関を示すとする報告がみられる[311)]．経時的にみても，24時間血圧値高値とnon-dipperがWMLsの進展に関与し，夜間高血圧はWMLs進展を促進している可能性がある[313)－315)]．また脳梗塞患者で，夜間降圧度が大きいほど脳血流量は増大傾向にあった[316)]．

脳出血の慢性期でもnon-dipperが74.4％と高率にみられている[264)]．しかし，高血圧患者においても[317)]，ラクナ梗塞患者においても[318)]，無症候性の微小出血の程度と24時間血圧値高値との強い相関がみられたが，夜間降圧度との関連はなかった．

慢性期脳血管障害の約70％がnon-dipper，30％がriserであることを考慮すれば，慢性期脳血管障害の血圧管理は随時血圧を基準にした場合，降圧不十分となる傾向にあることが認識されるべきである．

②脳血管性認知機能障害

脳血管性認知症には，大梗塞によるもの，記憶に関する特殊な経路が選択的に障害されて起こるstrategic dementiaなどがあるが，中核をなすのは，広汎なWMLsと多発ラクナを特徴とする皮質下血管性認知症[319)]，すなわち，Binswanger型脳血管性認知症[320)]である．高血圧性脳細小血管病の進展期の状態で，認知機能障害や歩行障害を呈する．24時間血圧測定を行うと，24時間平均値の高値，non-dipperが特徴で，特に，riserが多い[312),321)]．本疾患では，剖検によっても脳細小血管病変の程度は高血圧性脳出血の程度より強い[322)]．Riser型では交感神経系が特徴的に亢進している事実を踏まえると[287)]，持続的交感神経緊張が特異的な脳細小血管病変を来たしている可能性がある．

ただ認知機能障害の進展と相関して血圧は下降する傾向があり[323),324)]，Binswanger型脳血管性認知症に至ってしまうと，おそらく昇圧系の障害で，血圧高値が明らかでなくなることがあることも念頭に置く必要がある[325)]．

認知機能障害とnon-dipperが関連するとする論文が散見されるが，画像診断を欠いて認知症のタイプが不明なものがある[261),326)－328)]．アルツハイマー病での24時間血圧測定の成績は，意外なことに，初期では血圧日内変動リズムが保たれているものが多く[329)]，Binswanger型脳血管性認知症と対照的である．

③急性期脳卒中

脳卒中の急性期の24時間血圧測定では，80～90％がnon-dipperを示すことが報告されている[330),331)]．脳梗塞の中でも，ラクナ梗塞では70～80％前後，アテローム血栓性梗塞や心原性脳塞栓などの比較的大きな梗塞では90％以上でnon-dipperを示す[332)]．riserは全体の50％あるいはそれ以上におよび，特に脳出血で多い[333)]．24時間血圧測定の再検が行われたケースでは慢性期にはdipper化する場合があるが，亜急性期はnon-dipperにとどまるものが多い．

④24時間血圧測定と脳卒中予測

24時間血圧値が随時血圧より脳卒中発症予測能が優れていることは一貫して指摘されており，中でも，夜間血圧高値やnon-dipper，riser，早朝血圧上昇（morning surge）などの血圧日内変動異常が脳卒中を予測することが報告されている．これらの詳細は別稿で述べられているため省略する．

5 睡眠時無呼吸

睡眠時無呼吸は，高血圧，心血管疾患の独立した危険因子であることが確立されており，昼間血圧，夜間血圧ともに上昇させるが，特に夜間血圧の上昇を来たし，睡眠時無呼吸ではnon-dipperが多い[334),335)]．追跡調査でも，ベースラインのApnea-hypopnea index（AHI）が高いほど，non-dipperになるケースが多い[336)]．睡眠時無呼吸では交感神経系の上昇がみられるが，これは肥満と独立して生じている[337)]．持続性陽圧呼吸を行うことで昼間血圧，夜間血圧ともに低下するが，必ずしも，non-

dipperがdipperに変換するという一貫したデータは，現時点で，得られていない[338)－340)]．

高血圧に関連した睡眠時無呼吸症候群は，通常，閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）である．OSASは高血圧の成因となり，動脈硬化の進展，さらに心血管イベントの夜間発症のトリガーまで，早期から最終段階に至るあらゆる段階で高血圧に関連する循環器疾患の病態を増悪させる[334),341)]．OSAS患者においても，心血管疾患のリスクを最小限に抑制する上でも，OSASに関連する高血圧の特徴を理解した，24時間にわたる降圧療法が不可欠である．

OSASの高血圧の最も重要な特徴は，仮面高血圧が多い点と，治療抵抗性高血圧の原因疾患となる点である．OSASでは昼間の血圧も上昇するが，特に夜間に血圧高値を示す夜間高血圧のnon-dipper・riser型を示すことが多い．この夜間高血圧は早朝へ持続し，家庭血圧ではしばしば「早朝高血圧」として検出される[203)]．診察室血圧が正常である場合には，仮面高血圧となる．

さらに，OSASのnon-dipper・riserの特徴として，夜間血圧の変動が大きいことが挙げられる．OSASの夜間無呼吸発作時に，最大の胸腔内陰圧負荷に加え，無呼吸後半から無呼吸が解除される時相に一致して著明な血圧上昇（ミッドナイト･サージ）が引き起こされる．近年，夜間酸素低下をトリガーとして血圧測定を行うトリガー血圧計が開発されており，無呼吸に伴う著明な血圧上昇「スリープサージ」が検出されている[334),342)]．このような血圧上昇が起こることは古くから知られていたが，臨床的に重要な点は，同程度の酸素分圧の低下にもかかわらず，このスリープサージは20 mmHg程度から100 mmHg以上までの幅広い個人差がある点である．この夜間血圧サージの増大はOSASでみられる夜間発症の心血管イベントの誘引になると考えられる．

OSAS患者では昇圧反応が亢進している可能性がある．その機序として，夜間低酸素血症による血管反応性や，化学受容体感受性の亢進により，交感神経の亢進や交感神経刺激に対する血管収縮が増大することなどが考えられる．実際，これまでの報告では，動脈硬化が生じていない小児のOSAS患者において，夜間血圧の上昇のみならず，血圧モーニングサージも増強していることが示されている[343)]．

治療は，中等度・重症OSAS（AHI＞20）を合併する高血圧患者では，まず持続性陽圧呼吸（CPAP）療法を行う．CPAP療法よる無呼吸発作の改善により，CPAP療法により多くの患者で降圧効果が得られ，夜間の血圧サージは低下し，心血管予後も改善する．CPAP群と酸素投与群の降圧効果を比較した臨床試験では，CPAP治療群のみで降圧がみられた[339)]．したがって，CPAPの降圧効果は夜間低酸素血症の改善のみではないことがうかがえる．これまで，少なくとも2週間以上のCPAPを使用した効果を，プラセボ（疑似CPAP装置使用8つ，薬剤使用4つ，通常管理4つ）と比較した無作為比較臨床試験16研究をまとめたメタ解析（OSAS患者818名）では，CPAPの降圧効果は収縮期血圧で－2.46 mmHg（95％信頼区間：－4.31 mmHg～－0.62 mmHg），拡張期血圧で－1.83 mmHg（95％信頼区間：－3.05 mmHg～－0.61 mmHg）であった[338)]．このように，OSAS患者に対するCPAPによる降圧効果は集団の平均値でみた場合軽度にとどまる．CPAPの効果には個人差があり，より高い血圧レベルの高血圧，未治療高血圧，夜間高血圧，治療抵抗性高血圧などの特徴を有する高血圧例では，CPAPによる降圧効果が大きい[338),344)－346)]．特に，夜間高血圧non-dipper・riser型ではCPAPにより睡眠中の血圧がより選択的に低下し，正常dipper型に回復すること場合が多い[347)]．

AHI 20未満の軽症・中等症OSAS高血圧患者やCPAP拒否ないしは自己中断した中等度・重症OSAS高血圧患者では，心血管リスクは残存する．このような患者はハイリスク高血圧患者と考え，より厳格な24時間にわたる降圧療法を行うことが望ましい．目標降圧レベルにエビデンスはまだないが，胸部大動脈や心臓への無呼吸発作時の胸腔内陰圧負荷の増大（60～80 mmHgに達することがある）を加味し，特に夜間血圧をその基準値である120/70 mmHg未満に抑制しておくことが重要である[334),341)]．降圧薬の種類に関する明確なエビデンスはまだない．中枢性作用があるαメチルドーパやβ遮断薬，カルシウム拮抗薬，ACE阻害薬など，いずれのクラスの降圧薬もAHIを変化させないことから，睡眠時無呼吸症候群自体には影響を与えない[348),349)]．心不全を合併するOSAS高血圧患者では，利尿薬投与により，喉頭浮腫が改善し，OSASの改善が期待できる[350),351)]．一方，ACE阻害薬で空咳が生じるOSAS患者では，咳により上気道に炎症が生じてOSAS自体を悪化させる可能性も指摘されている[352)]．

6 腎疾患と食塩感受性高血圧

①慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）

腎疾患の原因を問わず，蛋白尿などにより腎疾患の存在が明らかであるか，推定上の糸球体濾過量GFRが60 mL/min/1.73m^{2}未満のいずれかが3か月以上持続すると

CKDと定義される[353]．その代表である糸球体疾患では初期から高血圧を呈し，腎実質性高血圧と称される．CKDではGFRが減少するにつれ血圧の夜間/昼間比が増大し，dipperからnon-dipperへ日内リズムが移行する[354-358]．特に，GFRが30 mL/min以下になると夜間降圧が障害されnon-dipper型血圧日内リズムを呈する．このとき，血圧に平行して尿へのNaや蛋白排泄すら夜間/昼間比が増大する[283,356]．興味あることに，CKDではGFRの減少に応じて夜間睡眠後，昼間血圧の90％未満に低下するまでの時間が延長していた[358]．non-dipperの本態は，昼間に排泄し切れなかったNaを夜間の圧-利尿によって排泄し切るまでの時間延長の可能性が示唆される[357]．non-dipper型血圧日内リズムが脳心などの臓器障害に対する強力なリスクであることは既に他章で詳述されているが，腎症進行に関するリスクとしても理解されるようになってきた[359-361]．3年間の予後調査においてnon-dipperを示すCKDでdipperよGFR低下速度が大きく，尿蛋白の増加も著しいことが示された[359]．同様の関係は，高血圧集団でも明らかにされた[361]．1型糖尿病ではnon-dipperの方がdipperに比し，早期腎症の累積発症率が高いと報告されている[360]．

以上より，CKDでは腎機能が低下するほど夜間降圧が障害され，non-dipper型血圧日内リズムは腎症の進行を加速させ，互いに悪循環を形成していると考えられる．したがって，腎症の進行を抑制するためには，夜間血圧を正常化させる努力が必須と考えられる．

②糖尿病とメタボリックシンドローム

CKDでは通常，糸球体濾過能が低下し食塩感受性高血圧を呈する．一方，尿細管におけるNa再吸収が亢進する疾患でも食塩感受性高血圧を発症させる．その代表が原発性アルドステロン症で，典型的な食塩感受性[362]と同時にnon-dipper型血圧日内リズム[363]を示す．糖尿病やインスリン抵抗性を主体とするメタボリックシンドロームでは食塩感受性高血圧[364-367]と同時にnon-dipper型血圧日内リズム[366,368]を呈することが明らかにされている．糖尿病では尿細管に多量のグルコースが負荷されると，そのグルコースがNaとの共輸送によって再吸収される．インスリン抵抗性の病態であっても，尿細管だけは特異的に抵抗性でないため高インスリン血症がNa再吸収を亢進させるため食塩感受性となる．脂肪細胞からアルドステロン分泌刺激因子が放出されていることも確認されている[369]．

一方，本態性高血圧症では，食塩摂取制限[185]や利尿薬[281]が血圧日内リズムをnon-dipperからdipperへ正常化し得ることが既に報告されている．勿論，原発性アルドステロン症でも食塩制限や副腎腺腫摘出によって血圧日内リズムが正常化する[363]ことが知られている．これらの事実は，糖尿病やメタボリックシンドロームなどの食塩感受性高血圧でも血圧日内リズムがnon-dipper型に陥るとの考え方と一致する[362]．

③末期腎不全

血液透析患者の多くで血圧日内リズムに異常が認められる[370,371]．CAPD施行中の慢性腎不全患者においても血液透析患者と同様，その罹病期間の長期化に伴い夜間降圧が障害される[370,372]．

腎移植によって夜間降圧が回復し，non-dipper型からdipper型へと血圧日内リズムが正常化するという報告は興味深い[373]．逆に，腎移植のドナーでは，片腎摘によってGFRが低下するほど血圧の夜間/昼間比が上昇したとの報告[374]もあり，血圧日内リズムの発現には腎やNa貯留が大きな役割を果たしていることが明らかである[355,362]．

5 血圧短期変動性

血圧の短期変動性は本来，連続的血圧測定に基づく一拍ごとの血圧の変動性として捉えられねばならない．しかしながら，血圧の連続測定は実用的でなく，通常は15～30分に1回の間接的測定法によるABPM値の変動性として捉えられる．随時血圧や家庭血圧測定では，短期変動性の評価はほとんど不可能である．

1 血圧短期変動性に及ぼす因子

ABPMによる血圧短期変動性は，一般には，24時間，昼間，夜間に得られる血圧値の標準偏差（SD）あるいは変動係数（CV）として捉えられる．こうした間欠的な測定に基づく血圧変動性が，連続的血圧測定による血圧変動性と一致するか否かが臨床上問題となろう．di Rienzoらは，間欠的測定による15分に1回の測定から得られるSD値と連続測定によるSDの相関を認めているが，30分以上の間隔による測定ではそのSDと連続測定によるSDの相関性はなくなるとしている[28]．

しかしながら，臨床においては30分に1回の間欠的測定が一般的であり，30分ごとの血圧の変動性を規定する要因あるいはその変動性と臓器障害，予後との関係は重要である．今井らの検討では，血圧レベルと年齢，および脈圧と肥満度が独立した30分ごとに測定した血圧変動性の規定因子であった[236]．脈圧の増大は大血管

complianceの低下を示唆し，圧受容体反射機能の低下を反映していると考えられる．またFavaらは，ABPMにおける血圧変動特に夜間の変動性に，遺伝素因が関与することを報告している[375]．

2 血圧短期変動性と高血圧性臓器障害・予後

血圧短期変動性は，加齢と高血圧の結果とも考えられる．しかしながら，近年この血圧短期変動性は，高血圧性臓器障害と脳心血管合併症の原因として注目を集めている．横断的調査成績では血圧短期変動性と標的臓器障害の関係は必ずしも一定した成績が得られていないが，有意の関連を示した報告が多い[376)－379)]．Kristensenらは未治療の高血圧および正常血圧者において，ABPMによる昼間血圧のSDが左室重量や尿アルブミン排泄量と正相関することを観察している[378]．しかしこの研究では，昼間血圧のCVは臓器障害と有意の関連はなかった．一方，Tatasciomeらは未治療の高血圧患者において，昼間血圧の変動性は血圧レベルとは独立して頸動脈内中膜厚および左室重量係数に相関することを示している[379]．

短期変動性と長期予後との関係については，Frattolaなどの研究ではABPMによる24時間の血圧変動性は，血圧レベルとは独立して将来の標的臓器障害を予測し得た[380]．Pickeringらは軽症高血圧患者の拡張期血圧の短期変動性が，心血管疾患発症の独立した予測因子であると報告した[376]．また，地域住民を8年追跡した大迫（Ohasama）研究において，Kikuyaらは30分ごとの血圧短期変動性が地域住民の脳心血管死亡を予測することを明らかにした[381]．Majahalmeらは，血圧の短期変動性が5年後の血圧レベルを予測することを示している[382]．さらにPringleらは，収縮期高血圧の高齢者を対象とした臨床試験Syst-Eurでのサブスタディで，プラセボ群において夜間の血圧変動性と脳卒中リスクとの関連を認めている[383]．Eguchiらも糖尿病患者において，夜間血圧の変動性増大が心血管イベントの独立した予知因子であることを報告した[384]．

したがって，ABPMによる血圧短期変動性は，高血圧性臓器障害や心血管予後に関連し，これらの予知因子となることが示唆される．

3 血圧短期変動性と降圧療法

以上のような成績は，単にtonicな血圧負荷のみならず，phasicな血圧負荷も心血管障害の危険因子となることを示している．したがって，降圧療法は高い血圧のみならず短期変動性も減少させることが望ましい．

降圧薬の血圧短期変動性への効果を調べた研究はあまり多くないが，Frattelaらはportapresを用いた間接的24時間連続血圧測定で，Ca拮抗薬lacidipineにより24時間，昼間，夜間の血圧レベルとともにこれらのSDおよびCVが低下し，圧受容体反射の感受性は増加したことを報告している[385]．血圧短期変動性への効果は降圧薬の種類や持続時間により異なる可能性があるが，適切な降圧治療は圧受容体反射の感受性を高め，血圧変動を抑制するように働くと考えられる．

Ⅳ 特殊条件下でのABPM

1 二次性高血圧

二次性高血圧で血圧日内変動性は障害される．しかしながらこれら日内変動の変化に特異的所見はなく，血圧日内変動の異常からある病態の存在は推定されるものの，診断の根拠とはならない．様々な病態における血圧日内変動性の変化は血圧日内変動成立の機序解明への1つのモデルとして注目される．二次性高血圧症においては血圧日内変動性の障害が高血圧性臓器障害の進行に関与し，高血圧性合併症の原因となり得ることから，こうした病態における血圧日内変動を知ることは降圧療法の観点からも重要である．これまでに二次性高血圧の日内変動についてはいくつかの総説がある[386),387)]．

1 褐色細胞腫

褐色細胞腫においては，発作型，非発作型のいずれにおいても循環カテコラミン濃度は高値をとる．当初，褐色細胞腫では血圧日内変動は減少あるいは消失していると報告された．しかしながら，非発作型褐色細胞腫では夜間降圧は少ないものの日内変動は認められる．この事実は，血圧日内変動が循環カテコラミンではなく，交感神経系のリズムによってより強く支配されていることを示している．しかしながら，循環血中のノルエピネフリン濃度が極めて高値をとると血圧日内変動が消失する[388]．エピネフリン優位の褐色細胞腫では血圧日内変動が認められるという[389]．夜間睡眠時のみ昇圧発作を示す褐色細胞腫例もあり[387]，夜間降圧の有無は発作の状態によっても左右される．

2 内分泌疾患

①間脳－下垂体－副腎系の異常

間脳－下垂体－副腎系には生物時計による明瞭な内因性リズムが認められ，これが二次的に血圧の日内変動に影響を与えていると考えられる．したがって，間脳－下垂体－副腎系のリズムの異常は他の内分泌，循環系のリズムの異常をもたらすと考えられる．事実，下垂体性Cushing症候群（Cushing病），副腎性Cushing症候群，外因性糖質コルチコイドの投与において，血圧日内変動は消失，あるいは逆転する[390),391)]．Cushing症候群とは逆に，Addison氏病で血圧日内変動が消失するとの報告がある[392)]．

②鉱質コルチコイドと血圧日内変動

副腎皮質アルドステロン産生腫瘍，あるいは過形成による原発性アルドステロン症は，低カリウム血症，代謝性アルカローシスとともに高血圧を合併する．原発性アルドステロン症における血圧日内変動に関する最初の報告では，こうした病態における血圧日内変動の減少，消失が報告されている．一方，その後の検討によれば，副腎腺腫由来の原発性アルドステロン症において，原則的に夜間降圧が認められている．しかしながら，夜間降圧度は同じ昼間血圧レベルを示す本態性高血圧症に比べて小さい．腺腫摘出後降圧とともに夜間降圧度は増大し正常な日内変動となる．さらには原発性アルドステロン症における血圧日内変動は本態性高血圧と変わらないとする報告も認められる[393)]．

③甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症には収縮期高血圧症が合併し，血圧日内変動は障害される．甲状腺ホルモンと夜間降圧度は逆相関を示し，高度な甲状腺機能亢進症では血圧日内変動は消失する．

④その他のホルモンと血圧日内変動

偽性副甲状腺機能低下症の血圧日内変動は正常であることが報告されている[394)]．レニン産生腫瘍による高度な高血圧症で，血圧日内変動が消失することが見いだされている[395)]．またANPと血圧日内変動の関係が検討されている．ANPの頂点位相と血圧の底が一致することは注目される．心不全，腎不全においてANPの日内変動と血圧日内変動がともに障害されていることは興味深い[396),397)]．経口避妊薬が夜間降圧を減少させるとする報告も認められている[398)]．

3 腎血管性高血圧症

腎血管性高血圧においてその血圧日内変動が病因と罹病期間（臓器障害の重症度）とに関係することが報告されている．すなわち，若年性の筋線維性過形成では，血圧日内変動は明瞭に存在し，中高年者の動脈硬化性病変に伴う腎血管性高血圧では血圧日内変動が障害されている．筋繊維性肥厚に基づく片側性あるいは両側性腎動脈狭窄では，未治療，ACE阻害薬の使用，経皮的腎動脈形成術（percutaneous transluminal renal angioplasty：PTRA）前後のいずれの状態においても正常な血圧日内変動性が認められている．PTRA後には血圧日内変動が減少する．これは昼の降圧が大きくなることによる[399)]．

前子癇，心不全，睡眠時無呼吸症候群に加え，80歳を超えるような高齢者などではいずれも臓器虚血を伴っている．悪性高血圧，殊に高血圧性脳症では著しい脳虚血を伴うが，本症では血圧日内変動が消失している．当初，腎血管性高血圧症，原発性アルドステロン症で血圧日内変動が障害されていると報告された．それらの報告では一般に病歴が長く，また相対的に高齢者が多かった．その後診断技術の進歩により，早期の腎血管性高血圧，原発性アルドステロン症の発見とともに，これらの症例では血圧日内変動性が正常に保たれていることが明らかになってきた．また，脳梗塞発症前に正常な血圧日内変動が認められ，発症後にこれが消失した症例が報告されている[400)]．こうした一連の事実から，高血圧の病歴が長く，臓器障害，脳心血管合併症が発生すると血圧日内変動が障害されるとする一連の図式が浮かび上がってくる．

2 低血圧

1 低血圧の診断におけるABPMの有用性

ABPMは高血圧の診断のみでなく，低血圧の診断にも非常に有用である．特に高齢者では自律神経障害を合併することが多いために起立時や，食後，入浴後などに低血圧発作を生じることで，めまいや，失神を生じる場合が多い．

低血圧は本態性低血圧と二次性低血圧に分類する．本態性低血圧は女性にしばしばみられるもので生活の質（QOL）を損ねる場合が少なくない．しかし長期的な生命予後でみた場合には，血管障害を起こしにくいために，

治療の対象となることは少ない．一方二次性低血圧と呼ばれるものは，疾病に合併することで生じるもので失神，めまいなどの危険な症状を伴うことが多いために治療あるいは予防の対象となる．したがってその診断にABPMが有用なのは二次性低血圧である．

2 症候性低血圧

①起立性低血圧

起立時に血圧，特に収縮期血圧が下降するもの起立性低血圧と定義する．診断にはtilting testが用いられ，65度10分間の受動的起立負荷を行い，収縮期血圧が20 mmHg以上下降すれば疑い，30 mmHg以上の下降で確実と診断する．原因疾患としては，自律神経障害を合併した糖尿病，パーキンソン病などが多い．またα遮断薬や降圧薬の過剰投与でもおこりやすい．ABPMでの特徴としては，昼間活動時の血圧よりも夜間血圧が上昇する，いわゆるnon-dipperとなることが特徴である．また短期変動が大きく，行動記録で立位活動時に血圧が下がり臥位では上昇する変動が観察される．

治療としては，立位歩行時に大腿部に弾性ストッキングを着用するなど物理的治療が有効である．ABPMでは夜間血圧が著しく高いのに昼間血圧が低い例がみられることがあるが，心血管合併症の観点からは夜間血圧のみ下降するように降圧薬を調整する．

②食後低血圧

食後に急激な血圧が下降するために失神やめまいを呈するのが特徴で，糖尿病やパーキンソン病に合併した自律神経障害の症例にみられる．食後に緑茶などのカフェイン飲料を飲用することで低血圧を回避できる場合が少なくない．

③排尿時低血圧

男性で特に飲酒後の排尿時にみられることが多い．失神やめまいを生じる場合には予防対策が必要である．腹圧の急激な減少による迷走神経の緊張が原因なので，少しずつ排尿するなどの対策をたてる．

④入浴後低血圧

高齢者の入浴中の事故が多発しているが，温浴によって血圧が急激に下がることが入浴中の意識消失を招いて溺死するケースが多い．急激な血圧低下が心筋虚血をもたらすことで突然死する場合もある．

3 高齢者

1 血圧変動の亢進

まず大動脈硬化が進展することで動脈コンプライアンス機能が低下し，圧受容体反射機能が減弱する．そのことは収縮期血圧と脈圧の増大となって反映するとともに血圧の短期変動が大きくなることで白衣高血圧や血圧モーニングサージが出現しやすくなる．自律神経系ではβ受容体機能の減少と相対的α受容体機能の亢進により昇圧反応が亢進する結果，血圧変動性がより大きくなる．高齢者において診察室入室によって収縮期血圧が平均16 mmHg上昇し，5分後には前値に戻る傾向がある．このような一過性血圧上昇反応には，個人差が大きいことも高齢者の特徴である．

2 夜間降圧の減少

加齢あるいは高血圧による左室肥大の進展は左室拡張機能の低下と心拍出量の減少をもたらし，左心予備能を減少させる．また，動脈硬化の進展で血管抵抗が増大し，夜間降圧が減弱することで，non-dipperの原因となる．また腎機能の低下も夜間降圧が減少する一因となる．

3 一過性低血圧発作

血圧変動の亢進は，低血圧発作を生じやすいことの原因ともなり，起立性低血圧，食後低血圧，排尿時低血圧を生じやすくし，高齢者の入浴中の事故にも関係する．またα遮断薬や降圧薬の過剰投与で過大降圧が生じてめまい，立ちくらみなどの不快な症状をもたらす．

4 加齢と脈圧の増大

ABPMをグラフで観察する際，脈圧の観察は動脈硬化の進展度を知る上で有用である．脈圧は動脈硬化の進展による収縮期血圧の上昇と拡張期血圧の低下によって増大する．脈圧の増大は動脈硬化が進展していることを示すマーカーであり，心血管合併症発症のリスクである．脈圧増大例ほど血圧変動が大きく，白衣現象が大きく，かつ急激な低血圧も生じやすい．また夜間降圧の抑制が大きいことなど高齢者特有の日内変動を呈する．

4 小児

小児においても携帯型24時間血圧測定（ABPM）が高血圧の診断において有用であることが認められてい

る[401),402)]．小児におけるABPMの適応として白衣高血圧，仮面高血圧，降圧薬の効果判定，そして低血圧エピソードの検索が挙げられる[402)－405)]．小児の二次性高血圧では夜間血圧高値であることや昼間の拡張期血圧が本態性高血圧より高いことが報告[406)]され，non-dipperが多いことも報告されており[407)]，高血圧の原因精査にも有用である．

白衣高血圧は小児において大人における場合と同様に頻度が多く，積極的治療を要しないとされてきた．しかし，最近小児における白衣高血圧では左室肥大のような早期の高血圧性臓器障害が多く[161),408),409)]，将来高血圧に進展する可能性が示唆される．したがって，小児の白衣高血圧では生活習慣の修正を含めたフォローアップが必要である．仮面高血圧も小児において最近報告され[160),161),410)]，左室肥大のような高血圧性臓器障害と関連することが報告されている[160),161),402),411)]．

ABPMで評価した血圧指標は小児においても臓器障害と関連していることが報告されている．Solofらは ABPMから算出した収縮期血圧負荷度や血圧インデックスがLVMIや頚動脈内膜中膜複合体（IMT）といった高血圧性臓器障害と関連していることを報告した[412)]．また，夜間血圧降下の少ないnon-dipperは心移植後や腎移植後，腎疾患を持つ子供，さらに閉塞性睡眠時無呼吸症候群でもみられる．また，non-dipperでは1型糖尿病の小児における微量アルブミン尿症の進展に関連していることが報告されている．

また，子供の血圧は肥満の有無によって大きく影響される．肥満は年齢や身長とは独立して血圧レベルの上昇に関連しており，血圧の変動性も増大していると報告されている．Lurbeら[413)]は11～18歳の過体重または肥満の子供285名について外来血圧と24時間血圧を測定したところ，20.8%に血圧異常がみられた．その内訳は，白衣高血圧6.6%，仮面高血圧9.2%，持続性高血圧5%であったという．

小児における高血圧の頻度はかなり低いが，血圧測定は重要である．もし高血圧が疑われる場合で，血圧変動性が大きい場合や白衣高血圧の除外が必要な場合，家庭血圧やABPMにて評価し，二次性高血圧の検索や，食生活をはじめとする生活習慣の修正を考慮することが重要である．24時間血圧の正常値は人種や地域ごとに報告が異なっているため，日本人独自のデータが必要である．

5 妊婦

1 妊娠時のABPM正常値

各trimester期の正常妊娠における血圧値が報告されている．24時間平均値は，平均100/70 mmHg，正常上限は130/80 mmHgであり，妊娠後期に血圧は上昇傾向を示す[414)－417)]．妊婦の白衣高血圧の診断におけるABPMの解釈にあたって注意すべきである．

2 妊娠時のABPMの臨床的意義

一般にABPMは診察室の血圧測定に比べて予後予測能が高いため，妊婦においてもABPMの研究が数多く行われてきた．ABPMでの評価項目は自由行動下の血圧レベル―特に24時間平均血圧レベルと血圧日内変動パターンの変化である．子癇前症では通常みられる夜間血圧降下が妊娠初期から消失することが報告された[418),419)]．しかし，他の報告ではこの所見を認めなかったとしている[420),421)]．また，HermidaらによってMESORやhyperbaric index（above threshold level）という血圧変動性の指標が妊娠高血圧の予後予測に有用であることが報告されたが[422)]，この方法の有用性は最近否定された[423)]．

24時間血圧レベルが子癇前症（以下PE）の予後を予測するという報告もいくつか存在する．1,100名以上の初産婦を対象とした研究[420)]では，PEに移行した妊婦の24時間血圧は高めであったが，PEなしの妊婦との差は小さく，24時間DBPのPE検出感度は22%，陽性反応的中率は15%であった．SBPではさらに予後予測能が低かったという．逆に，Bellomoらは妊娠後期（3rd trimester）における24時間血圧レベルのPE予後予測能は感度87%，陽性反応的中率は78%であったとしており，その有用性を報告している[424)]．すなわち，報告によって24時間血圧の妊娠・出産予後の成績は一定しておらず，さらなる研究が必要であるというのが現状である．

一方，本態性高血圧合併妊娠の場合，様相が異なる．アメリカ産婦人科学会による報告では，本態性高血圧合併妊婦の10人に1人がPEを発症するとしている．妊婦におけるABPMは正常血圧の妊婦に比較して本態性高血圧合併妊婦でその有用性が認められている．Halliganらによると自由行動下血圧レベルと尿蛋白の関連性を認めたが，外来血圧や産科ユニットにおける血圧は関連していなかったという[425)]．PeekらはABPMにおけるSBP

140 mmHgのカットオフ値では早期産，低出生体重児，NICUの必要性の3つのエンドポントが関連していた[426]．

1型糖尿病の妊婦ではPEの発症率が高いことが報告されている．1型糖尿病の妊婦でも，ABPMが有用であることが報告されている．1型糖尿病の妊婦におけるPEの発症はコントロールと比較して4倍であることが報告され，PEの予測因子は2nd trimesterにおける夜間収縮期血圧＞105 mmHgであったという[427]．

このように，ABPMにおける血圧の評価はもともと高血圧や糖尿病のあるハイリスク妊婦ではある程度確立されているが，もともと正常血圧であった妊娠高血圧症候群における血圧評価においては未だ確立していない．したがって，ABPMの妊娠高血圧における役割と予後予測能についてはまだこれからさらなる検討が必要である．最近，Poonらは7,797名の妊婦において平均血圧，子宮動脈拍動指数，pregnancy-associated plasma protein-A，placental growth factorの4つの指標から作成したアルゴリズムとPEの関連を評価したところ，93.1％の早期PEを5％の偽陽性率をもって予測できたという[428]．ここで用いた平均血圧をABPMに置き換えた場合，さらに予後予測能が改善する可能性がある．なお，妊婦における血圧計のvalidation studyが報告されており，ほとんどのABPMが妊娠中でも使用可能であるとされている[429]．

V ABPMの治療的応用

1 総　論

1 臨床的有用性

ABPMは日常生活における血圧の詳細な評価，特に夜間血圧を含む日内変動の評価に優れており，高血圧の治療においても有用性が高いと考えられる．高血圧の治療におけるABPMの臨床的な有用性は，まず個々の症例の日常生活中の血圧の評価により薬物療法の適応を決定できることにある．診察室では常に高血圧を呈するがABPMでは正常血圧値を示す白衣高血圧（診察室高血圧）は，通常は薬物療法は不要と考えられる[430),431)]．また，血圧の平均値とともに日内変動が分かるので，適切な降圧薬や服薬時間の決定に役立つであろう．次に，降圧治療の効果をより正確に評価できることが挙げられる．数種類の降圧薬を用いても血圧がコントロールできない治療抵抗性高血圧は，24時間血圧は高くない場合があり，ABPMのよい適応となろう[123),431)－433)]．また，外来血圧ではコントロールされているようにみえても24時間血圧が高値で仮面高血圧を示す例も少なくない[434),435)]．

臓器障害の観点からも，降圧治療による左室肥大の退縮は外来血圧より24時間血圧の変化に関連することが認められている[436)]．心血管予後との関連では，Verdecchiaらの研究では，降圧治療中の患者で昼間血圧がコントロールされていた者はそうでない者より心血管イベントが少なく，外来血圧ではこの差は有意でなかった[437)]．Clementらも治療中の高血圧患者において，24時間，昼間，夜間の血圧高値は心血管イベントの独立した危険因子であることを示している[168)]．また，大規模臨床試験ASCOTのサブスタディでは，自由行動下血圧特に夜間血圧が，外来血圧とは独立して心血管予後に関連していた[438)]．これらの知見も，ABPMが高血圧治療において有用であることを示している．

降圧治療におけるABPMの有用性に関して，効果や費用の面から検討した研究は少ないが，419人の高血圧患者を対象とした無作為対照試験の結果が報告されている[439)]．随時血圧の拡張期圧が95 mmHg以上の患者を随時血圧群とABPM群とに分け，それぞれ外来および昼間の拡張期血圧が高い（90 mmHg以上）場合は降圧治療を強化し，ちょうどよい（80～89 mmHg）場合はそのまま継続し，低い（80 mmHg未満）場合には治療を減弱して，平均6か月観察された．ABPM群のほうが随時血圧群より降圧治療を中止した例が多く，多剤を要する例は少なく，終了時の随時血圧と24時間血圧の平均値や左室重量，自覚症状は両群で同等であった．ABPM群では薬物療法および受診に要する費用は節約できたが，これはABPMに要する費用と相殺された．Conenらは持続性高血圧者を対象として，ABPMによる群（目標24時間血圧130/80 mmHg未満）と外来血圧による群（目標140/90 mmHg未満）を無作為に分けて治療している[440)]．1年後の24時間血圧の低下はABPM群が外来血圧群より大きく，使用降圧薬は前者が後者より少なかった．また，Krakoffは費用効果について分析を行い，ABPMを応用することにより高血圧のケアに要する費用の3～14％を節約できるとしている[441)]．

したがって，ABPMに基づく治療は随時血圧に基づく治療より少ない薬物療法で血圧をコントロールできることが示唆される．ABPMに要する費用が少なくてす

めば，医療費の軽減が期待できるであろう．

ABPMの臨床応用に関しては問題点もある．血圧は身体・精神活動などにより変動し，ABPMによる血圧平均値や夜間降圧度などの再現性は必ずしも良好ではない[72]．1度だけのABPMで各症例の日々の血圧を評価できるとは限らないことに留意を要する．また，ABPMは自由行動下測定とはいうものの日常生活が全く制限されないわけではなく，測定に伴い夜間覚醒や腕の痛みなどを生じることがある．したがって，すべての高血圧症例に行うべきではなく，適応を考慮して施行することが望ましいと考えられる[442]．

2 臨床試験での使用

ABPMは血圧の日内変動や平均値の評価に優れており，薬効持続時間や夜間血圧への効果を評価できることから，降圧薬の臨床試験において有用と考えられる[443]．また，ABPMにはプラセボ効果や必要サンプル数などの点からみた利点がある．ABPMは小さな血圧変化の検出にも優れていることから，非薬物療法の効果判定にも有用性が高い[444]．

①プラセボ効果

プラセボ効果は，随時血圧ではよくみられるが，ABPMへの影響は通常は認められないか非常に小さい．プラセボにより外来での随時血圧は低下したがABPMの平均血圧は変わらなかったことが，いくつかの研究において示されている[445)－447)]．例えば，116名の高血圧患者への6～8週間のプラセボ投与により，外来血圧は5.3/4.4 mmHg低下したが，24時間，昼間，夜間の血圧はいずれも不変であった[447]．我が国での臨床試験においても，同様の結果が得られている[448]．

プラセボの投与中に，ABPMでの血圧下降がみられる場合もある．収縮期高血圧の高齢者を対象としたSyst-Eur研究では，プラセボ群における約1年後の24時間血圧の平均は－2.1/－1.1 mmHgと小さいながら有意に低下し，プラセボでの補正がなければ薬剤の効果が過大評価されることが示唆された[449]．しかしこの研究でも，外来血圧はプラセボ群で平均－9.8/－1.6 mmHgとより大きく低下している．したがって，ABPMへのプラセボ効果は非常に小さいが，無視できない場合もあると考えられる．

②繰り返しの効果

ABPMの再現性は比較的良好であり，繰り返しの測定でも全体の平均値は変わらない場合が多い．しかし，ABPMにおいても，馴れによって血圧下降がみられることもある．高血圧患者を対象として2週間ごとにABPMを行い，プラセボ投与の影響を無作為交叉法により調べた研究では，繰り返しの測定により24時間平均血圧は軽度ながら有意に低下し，プラセボ自体の効果はみられなかった[450]．

また，ABPMの測定開始後しばらくの間は，精神的緊張により血圧は高値を呈することが多い．このABPM効果は，数時間に及ぶことや，繰り返しの測定では減弱するが消失しないことが示されており，測定値の解釈において留意を要する[451]．

繰り返しの血圧測定においては，初め高かった場合には，その後は低めとなり，低かった場合には高くなる平均収束効果が認められている．ABPMにおいても平均収束効果がみられ，Syst-Eurなどの研究では，プラセボ群の24時間血圧は初め高かった者ほど大きく下降することが示されている[449]．したがって，ABPMによって得られた結果の解釈にあたり，平均収束効果を考慮する必要があろう．しかし，これは他の血圧測定法でも認められ，ABPMの有用性を損なうものではない．

③必要サンプル数

ABPMは再現性や平均値への信頼性に関して随時血圧測定より優れており，降圧薬の臨床試験に用いればより少ない症例数で薬効の評価が可能となることが示されている[447),452)]．また，ABPMにより白衣高血圧が診断できるので，その症例を除き持続性高血圧例のみを対象とすれば，臨床試験に必要なサンプル数はさらに少なくてすむと考えられる．

しかし，ABPMによって8～10/5～6 mmHg程度の降圧効果を判定するのに必要な症例数は，約20名から約60名と研究により異なっている[446),452),453)]．また，すべての研究がABPMによるサンプル数の減少を示しているわけではなく，外来血圧との比較で差がなかったとの報告もある[453]．

したがって，ABPMにより臨床試験に必要なサンプル数の節減が期待できるが，薬効評価に要する人数は未だ確立されていない．

④研究デザイン

降圧薬の薬効評価にはプラセボを対照とする二重盲検法が最も信頼性が高いとされているが，ABPMではプラセボ効果や測定者によるバイアスがほとんどないため，二重盲検法によらずとも信頼できる結果が得られると考えられる．Smithらは，同じ降圧薬を用いた2つの

プラセボ対照二重盲検試験と3つのPROBE（prospective, randomized, open-label, blinded endpoint）試験を比較している[454]．24時間血圧の降圧度は両者の間に差はなく，ABPMを用いた薬効評価におけるPROBE法の妥当性が支持された．

3 降圧薬の評価法

ABPMによる降圧薬の評価においては，24時間や昼間，夜間の平均値を求める他に，種々の方法が用いられる．しかし，一般的に用いられるためには，簡単に求めることができ臨床的意義が明らかな方法が望ましい．

①24時間および時間帯の血圧平均値

これらは簡単に求めることができ，最も広く用いられている．24時間血圧の平均値は，高血圧の臓器障害や予後に随時血圧値より強く関連することが示されている．降圧治療による左室肥大の退縮は，外来血圧の変化には関係せず24時間血圧の変化に相関したとの報告がある[436]．昼間（覚醒時）と夜間（睡眠時）の血圧平均値は，dipperとnon-dipperを区別し，また降圧薬の評価にも有用である．non-dipperはdipperに比較して臓器障害が強く予後が不良であり，extreme-dipper（riser）も臓器障害や予後に関連することが示されている．

24時間や昼間，夜間の血圧平均値は，日内変動からみた降圧薬の効果について細かな分析ができないことが限界となる．しかし，起床前後など特定の時間帯の分析は可能であり，血圧のmorning surgeなどの評価にも適していると考えられる．

②trough/peak（T/P）比

降圧薬の効果は時間と共に変化するが，臨床的には降圧度の急激な変化は望ましくない．trough/peak比（T/P比）は時間を考慮した薬効の指標であり，薬剤の服用間隔でのプラセボで補正した最小降圧（trough）と最大降圧（peak）の比として求められる[455]．米国の食品医薬品局（FDA）は，T/P比は1/2以上（拡張期血圧下降が5 mmHg程度と小さいときは2/3以上）が望ましいとしている[456]．薬剤のT/P比が低値であれば，少量ではtrough時の降圧が不十分，大量ではpeak時の降圧が過剰になり，高値であれば24時間にわたり安定した降圧効果が得られる．

T/P比の計測においては，研究デザイン，血圧測定法，プラセボによる補正，peakおよびtroughの時間，患者の活動状態，対象患者の選択，治療の期間などが問題となる[457]．

③smoothness index

T/P比は降圧薬の効果が最小および最大となる時間のみの血圧値によるが，24時間を通した降圧効果の安定性の指標としてsmoothness index（SI）が提唱されている[458]．SIは1時間ごとの降圧度から24時間の平均値を求め，その標準偏差で除したものであり，数値が高いことが安定した降圧を示している．降圧治療による左室肥大の退縮や頸動脈内中膜厚が，T/P比よりSIに相関していたとの報告がある[458),459]．しかし，SIの計測はまだ一般的ではなく，望ましい数値も定められていない．

④hyperbaric indexとblood pressure load

Hyperbaric index（またはhyperbaric area）は，時間を考慮した血圧異常高値の指標である[460),461]．これは，24時間血圧のうち基準値（正常上限値）を超えた部分の面積（mmHg × hr）で表される．hyperbaric indexは1日の血圧負荷を表すものであろうが，基準値以下の数値はすべて0として取り扱われる．また，基準値として140/90 mmHgが用いられることが多いが，夜間の基準値はより低く定められるべきであろう．

Blood pressure loadは類似の指標であるが，定められた基準値を超えた血圧値の割合であり，%で表される[462),463]．基準値は昼間140/90 mmHg，夜間120/80 mmHgが適切と考えられている．

⑤その他の方法

ABPMによる降圧薬の評価法としては，その他にもコサイナー法や周期共分散分析法，スペクトル解析法，累積百分率法，cumulative sum法などがある．しかし，これらは一般的にはあまり用いられていない．

2 各　論

1 各種降圧薬の血圧日内変動に及ぼす影響

降圧薬の血圧日内変動に及ぼす影響は，薬剤の作用時間，作用機序，服薬時刻，患者の病態により異なる．Ca拮抗薬，ACE阻害薬，β遮断薬の血圧日内変動への影響を調べたメタアナリシスでは，いずれも，夜間血圧の下降率が昼間血圧より1～3%小さいものの，ほぼ同程度の降圧効果が認められている[464]．一般に，降圧薬投与による血圧下降は，dipperでは昼間血圧がより低下し，non-dipperでは夜間血圧の低下がより著明となる傾

向にある．

①カルシウム拮抗薬

一般に，長時間作用型のCa拮抗薬の投与で，24時間にわたる降圧がみられるが，血圧日内変動パターンには変化がない場合が多い．verapamil投与の効果を，dipperとnon-dipperに分けてみると，non-dipperでは夜間血圧の低下がより著明であった[465]．また，長時間作用型nifedipineを，早朝投与群と就寝前投与群に分けてみると，早朝投与群ではnon-dipperの比率は不変であるが，就寝前投与群ではnon-dipperの比率が低下し，かつ，早朝の血圧上昇も有意に抑制された[466),467]．

②ACE阻害薬

ACE阻害薬の効果は夜間にも明らかであり，また血圧が比較的低い者においても認められる．perindoprilは，糖尿病性末梢神経障害[468]や脳血管障害[469]でnon-dipper型を示す例について，夜間血圧を昼間血圧よりより優位に下降させる傾向にあった．HOPE試験では，ramipril 10 mgの投与が就寝前に行われたが，24時間血圧測定が行われた38例では，ramipril群でプラセボ群に比較して，有意に夜間血圧が低下した[470]．Perindopril 2 mgとindapamide 0.625の併用はatenolol 50mgより24時間血圧の降圧効果が優れていた[471]．

③β遮断薬

β遮断薬による降圧は，Ca拮抗薬ほど血中濃度に依存しない．早朝血圧上昇を示す高血圧患者128人と，示さない高血圧患者196人を比較すると，頸動脈内膜肥厚や炎症所見は早朝血圧上昇を示す高血圧患者に有意に多いが，早朝血圧上昇を示す高血圧患者128人にmetoprololとcarvedilolをランダムに割り付けると，metoprolol群に比してcarvedilol群で早朝血圧は有意に低下した[210]．

④α遮断薬

早朝血圧上昇はα受容体を介する交感神経活性が働いており，α遮断薬により抑制される[305]．α遮断薬は主に昼間血圧に作用し，夜間血圧を下降させる作用が少ないことから，夜間降圧度は縮小気味となる[289]．しかし，non-dipperやriserでは夜間血圧も低下させる．doxazosinの就寝前投与では，特に早朝血圧がよくコントロールされた[472]．

⑤利尿薬

利尿薬の作用発現は緩徐であり，血圧日内変動に対する影響は大きくないとされるが，食塩感受性を伴うnon-dipperには夜間血圧を下降させdipper型へとシフトさせる[281]．Chlorothalidoneはhydrochlorothiazideより24時間収縮期血圧，特に，夜間血圧をより強力に低下させる[473]．

⑥アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）

ARBは長時間作用型で1日1回の服用で降圧が得られるが，ARB間でも薬効の持続時間に差がある．telmisartan（80mg）はACE阻害薬ramipril（5～10 mg）よりも24時間にわたる降圧がより強力である[474),475]．また，ARB間でも24時間にわたる降圧効果には差があることが指摘されており，telmisartanはlosartanより24時間にわたる降圧がより強力である[476),477]．olmesartanはtelmisartanよりさらに降圧効果が強い傾向にある[478),479]．

⑦降圧薬併用療法

近年ARBと利尿薬の併用が試みられているが，telmisartan 80 mgとhydrochlorothiazide（HCTZ）12.5mgの併用は，長時間作用型nifedipine 60 mgより有効な24時間にわたる降圧が得られた[480]．また，valsartan 160 mgとHCTZ 25mgの併用は，amlodipine 10 mgより24時間血圧コントロールが良好であった[481]．また，valsartanとHCTZの併用はamlodipineとHCTZの併用より降圧効果が優れていた[482]．

⑧時間降圧薬療法

近年就寝前の降圧薬投与が朝の投与より，24時間を通して有効な血圧が得られるとの報告がなされている．治療抵抗性の高血圧患者では，1剤でも就寝前に降圧薬を服用していた群では朝1回のみの服薬群に比べて，24時間血圧特に夜間血圧が有意に低下しnon-dipperの比率が減少した[483]．長時間作用型nifedipine[467]やvalsartan[484),485]，telmisartan[486]を用いた検討でも，同様の結果が得られており，valsartanではnon-dipperの減少とともに尿中アルブミンが減少した[487]．今後，ハイリスクであるnon-dipperに対する治療として，時間降圧薬療法に期待が寄せられる．

2 種々の高血圧病態における降圧薬のABPMに対する効果

降圧薬のABPMに対する効果は，治療前の血圧値や日内変動の状態など，高血圧の病態によっても異なることが明らかになってきている．

①白衣高血圧と持続性高血圧

降圧薬による血圧低下は，一般には血圧値が高いほど大きく，正常血圧者における効果は小さい．白衣高血圧は，随時血圧は高値であるが24時間血圧は正常値を示す．降圧薬の効果をABPMにより評価した臨床研究では，白衣高血圧者は持続性高血圧者よりも24時間血圧の下降度は小さいことが認められている[488),489)]．このことは，白衣高血圧者に降圧薬を投与しても過剰降圧は来たしにくいことを示唆している．

降圧薬の効果と治療前の血圧値との関係は，薬剤の種類によりいくらか異なっている．Ca拮抗薬のnifedipine持効錠とACE阻害薬のenalaprilを用いた研究では，前者では24時間血圧の下降度は血圧値が高いほど大きかったが，後者ではそのような関係はみられなかった[488)]．同様に，Ca拮抗薬（nilvadipineとamlodipine），ACE阻害薬（lisinopril），およびβ遮断薬（bisoprolol）の効果を調べた研究では，Ca拮抗薬やβ遮断薬の降圧効果は治療前の昼間収縮期血圧が120 mmHg以上の例でみられ血圧が高いほど降圧効果が大きいのに対し，ACE阻害薬の効果は昼間収縮期血圧がより低い場合でも認められ，また降圧度と治療前血圧値との関係は弱いことが示されている[489)]．

②dipperとnon-dipper

降圧薬の昼間および夜間血圧に及ぼす影響は，高血圧患者の治療前の血圧日内変動の状態により異なる．夜間に血圧が下がるdipperにおいては，各種の降圧薬は昼間，夜間いずれの血圧も低下させ，昼間血圧の下降度が夜間血圧より大きい[288),490)－492)]．一方，夜間血圧があまり下がらないnon-dipperでは，降圧治療により昼間，夜間の血圧は低下するが，夜間血圧の下降度はdipperより大きく昼間血圧への効果と同程度であることが示されている．これに対し，夜間に血圧が大きく低下するextreme-dipperにおいては，Ca拮抗薬などにより昼間血圧はよく下降するが夜間血圧はほとんど影響をうけないという成績が得られている[491),492)]．

これらの研究は，降圧治療の夜間血圧への効果について，血圧値が高いものではよく下げるが低いものではあまり下げないという好ましい影響を示している．降圧薬による夜間の過剰降圧の危険性は小さいことが示唆される．

3 非薬物療法におけるABPM

ABPMは平均値への信頼度が高く比較的小さな血圧変化を検出できることから，高血圧の非薬物療法（生活習慣の修正）の評価にも優れていると考えられる．種々の非薬物療法の24時間血圧とその日内変動への効果は，量的および質的に異なっている[493)]．

肥満者における減量は24時間血圧を低下させ，昼間および夜間血圧への影響はほぼ同等である[493),494)]．定期的な運動にもABPMにより降圧が認められている．しかし，降圧効果は減量のほうが運動より大きく，減量を伴わない運動の効果は小さい[493)]．

食塩制限も24時間血圧を下げるが，効果には個人差が大きい．食塩感受性の高血圧患者はnon-dipperであることが多く，食塩制限によって昼間より夜間の血圧が大きく下降し，血圧日内変動が正常化することが報告されている[185)]．

カリウムや，カルシウム，マグネシウムは，摂取増加による降圧が期待できるが，効果は大きくない．ABPMによる検討では，カリウムとマグネシウムは24時間，昼間，夜間の血圧を下降させるがその程度は2～4/1～2 mmHgであり，カルシウムの効果は有意ではなかった[495),496)]．

アルコール制限の効果は，人種や個人により差がある．白人では24時間血圧の下降が認められているが[497)]，日本人では随時血圧は低下するものの24時間平均血圧値への効果はほとんどない[244)]．アルコール摂取は夜間の降圧と昼間の昇圧をもたらし，その制限は逆に働く[244),493)]．一方，禁煙は夜間血圧への影響は小さいが，体重増加を来たさなければ昼間および24時間血圧の低下が期待できる[498)]．

ストレスに関しては，仕事上のストレスやストレスへの対処の仕方が24時間血圧に影響することが認められている[499)]．しかし，ストレスマネージメントの臨床的有用性についての見解は一致していない．ABPMによる評価では否定的な報告もあり[500)]，今後さらに明らかにされる必要があろう．

Ⅵ ABPMの保険収載と費用対効果

ABPMは2008年4月より1回の検査料2,000円として保険に収載された．これは，高血圧診療の歴史の中では画期的なことであった．この裏付けとなったのは，国内外における随時血圧に比べ高いABPMの脳血管合併症発症予測能力を示すエビデンスの蓄積，およびその高い

医療経済効果に関するデータである．

Ohasama研究などの成績をもとに，我が国の40歳以上の全国民7,042万人（平成19年11月1日現在推計人口）を対象者としてマルコフモデルを作成し，高血圧関連医療費，脳卒中関連医療・介護費を用いてABPM導入の有無による費用・生存年数の差を推定し，その差をABPM導入による医療経済効果とした報告がなされている[501]．

4段階の年齢階級（40歳以上，50歳以上，60歳以上，70歳以上）および性別により層別化した対象者について，10年間にかかる総費用について検討したところ，ABPMを導入することにより男女ともすべての年代で費用は減少しており，男性において合計5兆6400億円/10年，女性において合計3兆8400億円/10年の総費用減少が推定された[501]．

ABPM導入による費用の低下には以下の要因が関係すると考えられる（以下，CBP=casual blood pressure；随時血圧，ABP=ambulatory blood pressure；自由行動下血圧，WCH=white coat hypertension；白衣高血圧，MHT=masked hypertension；仮面高血圧）．

（1）無治療CBP高血圧かつABP正常血圧の者（無治療WCH）が，ABPMを測定され正常血圧域であると判断されることで，本来必要であった新規受診による医療費が回避されること

（2）治療中CBP高血圧かつABP正常血圧の者（治療中WCH）が，ABPMを測定され正常血圧域であると判断されることで，不必要な増薬による医療費の増加が回避されること

（3）無治療または治療中CBP正常血圧かつABP高血圧の者（無治療・治療中MHT）が，ABPMを測定され高血圧であると判断され新規治療開始もしくは増薬されることで，その治療効果により脳卒中発症者が減少すること

一方，ABPM導入による費用の増加には以下の要因が考えられる．

（1）無治療CBP正常血圧かつABP高血圧の者（無治療MHT）が，ABPMを測定し高血圧域であると診断されることで，新規治療が開始されること

（2）治療中CBP正常血圧かつABP高血圧の者（治療中MHT）が，ABPMを測定され高血圧域であると診断されることで増薬されること

（3）平均生存年数が延長することで，その分高血圧医療費・脳卒中関連介護費が必要となること

しかしながら，治療中・無治療を問わずほとんどの年代でMHTに比べWCHの割合が大きいことから，WCH者に対する不必要な新規高血圧治療・増薬が回避されたことが，ABPM導入による費用の低下の最大の要因であると考えられた[501]．家庭血圧計導入の医療経済効果を検討した先行研究においても，同様の考察がなされている[502),503)]．

10年間でかかる1人当たりの費用と1人当たりの平均生存年数から，各年代の男女について1人当たりの平均年間費用の減少額（すなわち年間のABPM導入費用の損益分岐点）が算出された[501]．その結果，損益分岐点は男性で1人当たり約21,200円/年，女性で約12,400円/年であった．2008年4月に行われた診療報酬改定において，1回のABPM測定に要する費用は2,000円である．一方，現在販売されている自由行動下血圧計は，高価なものでも100万円程度である．血圧計は少なく見積もっても5年間は使用可能である．すなわち，年間約100回ABPM測定を行えば，医療機関は血圧計代金を5年間で回収できる（2,000円×5年×100回＝100万円）．したがって，ABPMを導入した際に必要となる年間費用は社会的にも医療経済的にも十分賄うことができる可能性が高いと考えられる．加えて，ここに含まれないコストとして，不要な降圧薬による副作用の消失，QOLの改善，受診費用・時間の削減，失われた労働コストなどがある．したがって，こうしたuncountableなコストを含めた場合には，ABPMのcost-effectivenessは格段に高くなり，損益分岐となる価格はもっと高く設定されるであろう．

欧米においても未治療随時高血圧者における高血圧診断にABPMを導入することで白衣高血圧を同定し，不必要な高血圧治療を回避することによる医療費の削減効果を検討した費用分析結果が報告されている[441),504),505)]．この結果，Krakoffによるアメリカにおける費用分析ではABPMの導入により高血圧医療費が3～14％削減され[441)]，Ewardらによるオーストラリアにおける同様の分析では医療費が7～14％削減された[504)]．また，Rodriguez-Rocaらの研究によると，ABP測定導入により，年間1人当たり医療費が285ユーロ削減されるという結果が得られている[505)]．

ABPMは，時間との関連の血圧情報として，24時間，昼間，夜間，早朝，労働時間帯などの血圧値，薬効，薬効持続の評価などに不可欠な方法である．ABPMは白衣高血圧，治療抵抗性高血圧，仮面高血圧（早朝高血圧，夜間高血圧，職場高血圧）の診断をもたらす結果，それらの有病や病態を明らかにする．白衣高血圧の診断は，（さしあたり）不必要な降圧薬の新規投与開始や，既治療者での降圧薬増量，多剤併用を回避し得ることから，極めて高額な医療費削減につながる．一方ABPMは仮

面高血圧や低い服薬アドヒアランスによる治療抵抗性高血圧を見出し，また真の治療抵抗性高血圧を診断することから，適格な降圧薬療法の実践に連なり，これは，一方では，降圧薬に関わる医療費は増すものの，結果的には，脳心血管疾患の発症を予防することから，医療費用便益は極めて高いと考えられる．Staessen らも ABPM を指標とした高血圧治療が CBP を指標とした場合に比べ降圧薬使用を減少させ，かつ臓器障害の悪化をもたらさなかったことを報告している[439]．

今日なお，間歇的な間接型 ABPM は，被験者の肉体的，精神的負担が大きく，そうそう容易に患者に装着し得るものではない．ABPM の保険収載を契機として，より安価で，精度が高く，安定した測定の得られる ABPM 装置の開発が今後望まれる．

文　献

1. Ragan C, Bordley J. The accuracy of clinical measurements of arterial blood pressure. Bull Johns Hopk Hosp 1941; 69: 504-528.
2. Holland WW, Humerfelt S. Measurement of blood-pressure: Comparison of intra-arterial and cuff values. Br Med J 1964; 2: 1241-1243.
3. Russell AE, Wing LM, Smith SA, et al. Optimal size of cuff bladder for indirect measurement of arterial pressure in adults. J Hypertens 1989; 7: 607-613.
4. Tochikubo O, Kawano Y, Miyajima E, et al. A new photo-oscillometric method employing the delta-algorithm for accurate blood pressure measurement. J Hypertens 1997; 15: 147-156.
5. Bevan AT, Honour AJ, Stott FG. Portable recorder for continuous arterial pressure measurement in man. J Physiol 1966; 186: 3P.
6. Pickering TG. The ninth Sir George Pickering memorial lecture. Ambulatory monitoring and the definition of hypertension. J Hypertens 1992; 10: 401-409.
7. Smirk FH, Veale AM, Alstad KS. Basal and supplemental blood pressures in relationship to life expectancy and hypertension symptomatology. N Z Med J 1959; 58: 711-735.
8. Sokolow M, Werdegar D, Kain HK, et al. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. Circulation 1966; 34: 279-298.
9. Imholz BP, Langewouters GJ, van Montfrans GA, et al. Feasibility of ambulatory, continuous 24-hour finger arterial pressure recording. Hypertension 1993; 21: 65-73.
10. 栃久保修．血圧の測定法と臨床評価．メディカルトリビューン社 1991.
11. Tochikubo O, Miyazaki N, Yamada Y, et al. Mathematical evaluation of 24-hour blood-pressure variability in young, middle-aged and elderly hypertensive patients. Jpn Circ J 1987; 51: 1123-1130.
12. Groppelli A, Omboni S, Parati G, et al. Evaluation of non-invasive blood pressure monitoring devices Spacelabs 90202 and 90207 versus resting and ambulatory 24-hour intra-arterial blood pressure. Hypertension 1992; 20: 227-232.
13. American National Standard for Electronic or Automated Sphygmomanometers: ANSI/AAMI SP10-1987. Arlington,VA: Association for the Advancement of Medical Instrumentation. 1987.
14. Amendment to ANSI/AAMI SP10-1992: American National Standard for Electronic or Automated Sphygmomanometers: ANSI/AAMI SP10A-1996. Arlington, VA: Association for the Advancement of Medical Instrumentation. 1996.
15. American National Standard for Electronic or Automated Sphygmomanometers: ANSI/AAMI SP10:2002. Arlington, VA: Association for the Advancement of Medical Instrumentation. 2002.
16. O'Brien E, Petrie J, Littler W, et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. J Hypertens 1990; 8: 607-619.
17. O'Brien E, Petrie J, Littler W, et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. J Hypertens Suppl 1993; 11: S43-S62.
18. O'Brien E, Pickering T, Asmar R, et al. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. Blood Press Monit 2002; 7: 3-17.
19. O'Brien E, Atkins N, Stergiou G, et al. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults. Blood Press Monit 2010; 15: 23-38.
20. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986; 1: 307-310.
21. Sun M, Jones R. Accuracy relationship of blood pressure devices between the AAMI SP 10 standard and the British Hypertension Society protocols. Biomed Instrum Technol ; 33: 62-70.
22. O'Brien E, Atkins N, Staessen J. State of the market. A review of ambulatory blood pressure monitoring devices. Hypertension 1995; 26: 835-842.
23. Mansoor GA, White WB. Olecranon bursitis associated with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertens 1994; 7: 855-856.
24. Bottini PB, Rhoades RB, Carr AA, et al. Mechanical trauma and acute neuralgia associated with automated ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertens 1991; 4: 288.
25. Heude E, Bourgin P, Feigel P, et al. Ambulatory monitoring of blood pressure disturbs sleep and raises systolic pressure at night in patients suspected of suffering from sleep-disordered breathing. Clin Sci (Lond) 1996; 91: 45-50.
26. Daniels SR, Loggie JM, Burton T, et al. Difficulties with ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. J Pediatr 1987; 111: 397-400.
27. 苅尾七臣．パーフェクト24時間高血圧診療．南山堂 2009.
28. di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, et al. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure. Hypertension 1983; 5: 264-269.
29. Tochikubo O, Ikeda A, Miyajima E, et al. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder. Hypertension 1996; 27: 1318-1324.

30. Clark LA, Denby L, Pregibon D, et al. A quantitative analysis of the effects of activity and time of day on the diurnal variations of blood pressure. J Chronic Dis 1987; 40: 671-681.
31. 桑島　巌．血圧変動の臨床―高血圧症の診断と治療への応用―．新興医学出版社 1994.
32. 血圧日内変動ABPMデータ処理法＆用語の定義および規準．J-MUBA NEWS 3, 1998.
33. Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, et al. Blood pressure during normal daily activities, sleep, and exercise. Comparison of values in normal and hypertensive subjects. JAMA 1982; 247: 992-996.
34. Clark LA, Denby L, Pregibon D, et al. A data-based method for bivariate outlier detection: application to automatic blood pressure recording devices. Psychophysiology 1987; 24: 119-125.
35. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA 1999; 282: 539-546.
36. Ohkubo T, Hozawa A, Nagai K, et al. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study. J Hypertens 2000; 18: 847-854.
37. Suzuki Y, Kuwajima I, Aono T, et al. Prognostic value of nighttime blood pressure in the elderly: a prospective study of 24-hour blood pressure. Hypertens Res 2000; 23: 323-330.
38. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. J Hum Hypertens 2005; 19: 801-807.
39. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. Circulation 2005; 111: 1777-1783.
40. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. Hypertension 2005; 45: 240-245.
41. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, et al. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. Hypertension 2005; 45: 203-208.
42. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. Hypertension 2005; 46: 156-161.
43. Watanabe N, Imai Y, Nagai K, et al. Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese. Stroke 1996; 27: 1319-1327.
44. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. Hypertension 1996; 27: 130-135.
45. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. Am J Hypertens 1997; 10: 1201-1207.
46. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. Hypertension 2001; 38: 852-857.
47. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. J Hypertens 2002; 20: 2183-2189.
48. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance of night-time, early morning, and daytime blood pressures on the risk of cerebrovascular and cardiovascular mortality: the Ohasama Study. J Hypertens 2006; 24: 1841-1848.
49. Shintani Y, Kikuya M, Hara A, et al. Ambulatory blood pressure, blood pressure variability and the prevalence of carotid artery alteration: the Ohasama study. J Hypertens 2007; 25: 1704-1710.
50. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, et al. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. Hypertension 2007; 49: 1235-1241.
51. de la Sierra A, Redon J, Banegas JR, et al. Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. Hypertension 2009; 53: 466-472.
52. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. Arch Intern Med 2009; 169: 874-880.
53. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. Hypertension 2008; 51: 55-61.
54. Kario K, Ishikawa J, Pickering TG, et al. Morning hypertension: the strongest independent risk factor for stroke in elderly hypertensive patients. Hypertens Res 2006; 29: 581-587.
55. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. Hypertension 2006; 47: 149-154.
56. Li Y, Staessen JA, Lu L, et al. Is isolated nocturnal hypertension a novel clinical entity? Findings from a Chinese population study. Hypertension 2007; 50: 333-339.
57. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. Circulation 2003; 107: 1401-1406.
58. Li Y, Thijs L, Hansen TW, et al. International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of

the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. Hypertension 2010; 55: 1040-1048.
59. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. Hypertension 2000; 36: 901-906.
60. Ohkubo T. Prognostic significance of variability in ambulatory and home blood pressure from the Ohasama study. J Epidemiol 2007; 17: 109-113.
61. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. Hypertension 2007; 49: 1265-1270.
62. Hansen TW, Thijs L, Li Y, et al. International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. Hypertension 2010; 55: 1049-1057.
63. Li Y, Wang JG, Dolan E, et al. Response to Correlating Ambulatory Blood Pressure Measurements With Arterial Stiffness: A Conceptual Inconsistency. Hypertension 2006; 48: e109.
64. Kikuya M, Staessen JA, Ohkubo T, et al. Ambulatory arterial stiffness index and 24-hour ambulatory pulse pressure as predictors of mortality in Ohasama, Japan. Stroke 2007; 38: 1161-1166.
65. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. Hypertension 2005; 45: 505-512.
66. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, et al. Impact of the time rate of blood pressure variation on left ventricular mass. J Hypertens 2006; 24: 2071-2077.
67. Manios E, Tsagalis G, Tsivgoulis G, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. J Hypertens 2009; 27: 2244-2248.
68. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. J Hypertens 2004; 22: 273-280.
69. Manning G, Rushton L, Donnelly R, et al. Variability of diurnal changes in ambulatory blood pressure and nocturnal dipping status in untreated hypertensive and normotensive subjects. Am J Hypertens 2000; 13: 1035-1038.
70. Murakami S, Otsuka K, Kubo Y, et al. Weekly variation of home and ambulatory blood pressure and relation between arterial stiffness and blood pressure measurements in community-dwelling hypertensives. Clin Exp Hypertens ; 27: 231-239.
71. Ben-Dov IZ, Ben-Arieh L, Mekler J, et al. Blood pressure dipping is reproducible in clinical practice. Blood Press Monit 2005; 10: 79-84.
72. Hernández-del Rey R, Martin-Baranera M, Sobrino J, et al. Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Reproducibility of the circadian blood pressure pattern in 24-h versus 48-h recordings: the Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. J Hypertens 2007; 25: 2406-2412.
73. Eissa MA, Poffenbarger T, Portman RJ. Comparison of the actigraph versus patients' diary information in defining circadian time periods for analyzing ambulatory blood pressure monitoring data. Blood Press Monit 2001; 6: 21-25.
74. 阿部圭志，桑島巌，今井潤，他．長時間作用型Ca拮抗薬塩酸バルニジピンの血圧日内変動に及ぼす効果：大規模臨床試験J-MUBA．Ther Res 1999; 29: 2697-2713.
75. Verdecchia P, Angeli F, Sardone M, et al. Is the definition of daytime and nighttime blood pressure prognostically relevant? Blood Pess Monit 2008; 13: 153-155.
76. Cesana G, De Vito G, Ferrario M, et al. Ambulatory blood pressure normalcy: the PAMELA study. J Hypertens Suppl 1991; 9: S17-23.
77. Mancia G, Sega R, Bravi C, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. J Hypertens 1995; 13: 1377-1390.
78. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET, et al. An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian Population Study. Blood Press Monit 1996; 1: 13-26.
79. Imai Y, Nagai K, Sakuma M, et al. Ambulatory blood pressure of adults in Ohasama, Japan. Hypertension 1993; 22: 900-912.
80. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. Hypertension 1998; 32: 255-259.
81. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-2446.
82. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-2572.
83. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-183.
84. Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, et al. Japanese Society of Hypertension Committee. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). Hypertens Res 2009; 32: 4-5.
85. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Man-

agement of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105-1187.
86. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, et al. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. Circulation 2007; 115: 2145-2152.
87. 林博史．健常日本人の血圧日内変動とリズム，林博史編 24時間血圧変動からみた新しい高血圧症の考え方シリーズ 循環器病への挑戦，山田和生監，スズケンセンター出版部 1991.
88. Irving JB, Kerr F, Ewing DJ, et al. Value of prolonged recording of blood pressure in assessment of hypertension. Br Heart J 1974; 36: 859-866.
89. Halberg F, Cornelissen G, Halberg E, et al. Chronobiology of human blood pressure. 2nd ed. Medtronic Continuing Medical Education Seminars 1987.
90. Halberg F, Cornelissen G, Halberg E, et al. Chronobiology of human blood pressure. 4th ed. Medtronic Continuing Medical Education Seminars 1988.
91. Otsuka K. Circadian amplitude of diastolic blood pressure gauges family history (FH) of high blood pressure in nurses. Chronobiologia 1988; 15: 266-267.
92. Halberg F, Scheving LE, Lucas E, et al. Chronobiology of human blood pressure in the light of static (room-restricted) automatic monitoring. Chronobiologia 1984; 11: 217-247.
93. Bingham C, Arbogast B, Guillaume GC, et al. Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters. Chronobiologia 1982; 9: 397-439.
94. Carandente F, Ahlgren A, Halberg F. Mesor-hypertension: hints by chronobiologists. Chronobiologia 1984; 11: 189-203.
95. Halberg F. Chronobiology. Ann Rev Physiol 1969; 31: 675-725.
96. Halberg F, Johnson EA, Nelson W et al. Autorhythmometry-procedures for physiologic self-measurements and their analysis. Physiol Teach 1972; 1: 1-11.
97. Halberg F, Good R, Levine H. Some aspects of the cardiovascular and renal circadian systems. Circulation 1966; 34: 715-717.
98. Halberg F, Drayer JI, Cornélissen G, et al. Cardiovascular reference data base for recognizing circadian mesor- and amplitude-hypertension in apparently healthy men. Chronobiologia 1984; 11: 275-298.
99. Hayashi H, Hatano K, Tsuda M, et al. Relationship between circadian variation of ambulatory blood pressure and age or sex in healthy adults. Hypertens Res 1992; 15: 127-135.
100. 大塚邦明，渡邉晴雄，小倉久和．概日リズムの解析におけるMEM，FFT，Cosinor法の有用性について，自律神経 1989; 26: 515-522.
101. Ulrych TJ, Bishop TN. Maximum entropy spectral analysis and autoregressive decomposition. Reviews Geophysics Space Physics 1975; 13: 183-200.
102. 日野幹雄：MEM-最大エントロピー法による新しいスペクトルの計算法．土木学会誌 1976; 7: 50-54.
103. 熊谷雄治，海老原昭夫．PNT法．血圧モニタリングの臨床．尾前照雄監修，川崎晃一編集．医学書院 1993: 16-18.
104. O'Brien E, Perry I, Sheridan J, et al. Application of cusums to ambulatory blood pressure data: a simple statistical technique for detecting trends over time. J Hypertens 1989; 7: 707-709.
105. Li Y, Wang JG, Dolan E, et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension 2006; 47: 359-364.
106. Adiyaman A, Dechering DG, Boggia J, et al. International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Determinants of the ambulatory arterial stiffness index in 7604 subjects from 6 populations. Hypertension 2008; 52: 1038-1044.
107. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Circulation 2005; 111: 697-716.
108. Obara T, Ohkubo T, Kikuya M, et al. J-HOME Study Group. Prevalence of masked uncontrolled and treated white-coat hypertension defined according to the average of morning and evening home blood pressure value: from the Japan Home versus Office Measurement Evaluation Study. Blood Press Monit 2005; 10: 311-316.
109. Ben-Dov IZ, Ben-Arie L, Mekler J, et al. In clinical practice, masked hypertension is as common as isolated clinic hypertension: predominance of younger men. Am J Hypertens 2005; 18: 589-593.
110. Niiranen TJ, Jula AM, Kantola IM, et al. Prevalence and determinants of isolated clinic hypertension in the Finnish population: the Finn-HOME study. J Hypertens 2006; 24: 463-470.
111. Obara T, Ohkubo T, Funahashi J, et al. Isolated uncontrolled hypertension at home and in the office among treated hypertensive patients from the J-HOME study. J Hypertens 2005; 23: 1653-1660.
112. Aihara A, Imai Y, Sekino M, et al. Discrepancy between screening blood pressure and ambulatory blood pressure: a community-based study in Ohasama. Hypertens Res 1998; 21: 127-136.
113. Vinyoles E, Felip A, Pujol E, et al. Spanish Society of Hypertension ABPM Registry. Clinical characteristics of isolated clinic hypertension. J Hypertens 2008; 26: 438-445.
114. Nishibata K, Nagashima M, Tsuji A, et al. Comparison of casual blood pressure and twenty-four-hour ambulatory blood pressure in high school students. J Pediatr 1995; 127: 34-39.
115. Verdecchia P, Palatini P, Schillaci G, et al. Independent predictors of isolated clinic ('white-coat') hypertension. J Hypertens 2001; 19: 1015-1020.
116. Ben-Dov IZ, Mekler J, Bursztyn M. Sex differences in

ambulatory blood pressure monitoring. Am J Med 2008; 121: 509-514.
117. Myers MG, Reeves RA. White coat effect in treated hypertensive patients: sex differences. J Hum Hypertens 1995; 9: 729-733.
118. Shimada K, Ogura H, Kawamoto A, et al. Noninvasive ambulatory blood pressure monitoring during clinic visit in elderly hypertensive patients. Clin Exp Hypertens A 1990; 12: 151-170.
119. Brown MA, Mangos G, Davis G, et al. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. BJOG 2005; 112: 601-606.
120. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of the white coat effect. Hypertension 1997; 29: 1218-1224.
121. Inden Y, Tsuda M, Hayashi H, et al. Relationship between Joint National Committee-VI classification of hypertension and ambulatory blood pressure in patients with hypertension diagnosed by casual blood pressure. Clin Cardiol 1998; 21: 801-806.
122. Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F, et al. White-coat resistant hypertension. Am J Hypertens 1997; 10: 1302-1307.
123. Redon J, Campos C, Narciso ML, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. Hypertension 1998; 31: 712-718.
124. Pickering TG, James GD, Boddie C, et al. How common is white coat hypertension? JAMA 1988; 259: 225-228.
125. Mancia G, Ulian L, Parati G, et al. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. J Hypertens 1994; 12: 469-473.
126. Gerin W, Ogedegbe G, Schwartz JE, et al. Assessment of the white-coat effect. J Hypertens 2006; 24: 67-74.
127. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. J Hypertens 2003; 21: 821-848.
128. Lantelme P, Milon H, Gharib C, et al. White coat effect and reactivity to stress: cardiovascular and autonomic nervous system responses. Hypertension 1998; 31: 1021-1029.
129. Munakata M, Hiraizumi T, Tomiie T, et al. Psycho-behavioral factors involved in the isolated office hypertension: comparison with stress-induced hypertension. J Hypertens 1998; 16: 419-422.
130. Ogedegbe G, Pickering TG, Clemow L, et al. The misdiagnosis of hypertension: the role of patient anxiety. Arch Intern Med 2008; 168: 2459-2465.
131. Hozawa A, Ohkubo T, Obara T, et al. Introversion associated with large differences between screening blood pressure and home blood pressure measurement: The Ohasama study. J Hypertens 2006; 24: 2183-2189.
132. Ugajin T, Hozawa A, Ohkubo T, et al. White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension: the Ohasama study. Arch Intern Med 2005; 165: 1541-1546.
133. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. Hypertension 2006; 47: 846-853.
134. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. Hypertension 2009; 54: 226-232.
135. Chang NC, Lai ZY, Chan P, et al. Left ventricular filling profiles in young white-coat hypertensive patients without hypertrophy. Hypertension 1997; 30: 746-752.
136. Palatini P, Mormino P, Santonastaso M, et al. Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension: results from the HARVEST study. Hypertension 1998; 31: 57-63.
137. Grandi AM, Broggi R, Colombo S, et al. Left ventricular changes in isolated office hypertension: a blood pressure-matched comparison with normotension and sustained hypertension. Arch Intern Med 2001; 161: 2677-2681.
138. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). Circulation 2001; 104: 1385-1392.
139. Cavallini MC, Roman MJ, Pickering TG, et al. Is white coat hypertension associated with arterial disease or left ventricular hypertrophy? Hypertension 1995; 26: 413-419.
140. Pierdomenico SD, Lapenna D, Guglielmi MD, et al. Target organ status and serum lipids in patients with white coat hypertension. Hypertension 1995; 26: 801-807.
141. Gosse P, Promax H, Durandet P, et al. 'White coat' hypertension. No harm for the heart. Hypertension 1993; 22: 766-770.
142. Kuwajima I, Suzuki Y, Fujisawa A, et al. Is white coat hypertension innocent? Structure and function of the heart in the elderly. Hypertension 1993; 22: 826-831.
143. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, et al. Variability between current definitions of 'normal' ambulatory blood pressure. Implications in the assessment of white coat hypertension. Hypertension 1992; 20: 555-562.
144. Kario K, Pickering TG. White-coat hypertension or white-coat hypertension syndrome: which is accompanied by target organ damage? Arch Intern Med 2000; 160: 3497-3498.
145. Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: a 10-year follow-up study. Circulation 1998; 98: 1892-1897.
146. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. JAMA 2004; 291: 1342-1349.
147. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of

"masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 508-515.
148. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. Am J Hypertens 2006; 19: 243-250.
149. Pierdomenico SD, Lapenna D, Di Mascio R, et al. Short- and long-term risk of cardiovascular events in white-coat hypertension. J Hum Hypertens 2008; 22: 408-414.
150. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. J Hypertens 2007; 25: 2193-2198.
151. Gavish B, Ben-Dov IZ, Bursztyn M. Ambulatory Arterial Stiffness Index is not a specific marker of reduced arterial compliance. Hypertension 2007; 50: e18.
152. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, et al. IDACO Investigators. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals. J Hypertens 2007; 25: 1554-1564.
153. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Circulation 2000; 102: 1139-1144.
154. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, et al. Masked hypertension. Hypertension 2002; 40: 795-796.
155. Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: a review. Hypertens Res 2007; 30: 479-488.
156. Kawabe H, Saito I, Saruta T. Status of home blood pressure measured in morning and evening: evaluation in normotensives and hypertensives in Japanese urban population. Hypertens Res 2005; 28: 491-498.
157. Selenta C, Hogan BE, Linden W. How often do office blood pressure measurements fail to identify true hypertension? An exploration of white-coat normotension. Arch Fam Med 2000; 9: 533-540.
158. Bombelli M, Sega R, Facchetti R, et al. Prevalence and clinical significance of a greater ambulatory versus office blood pressure ('reversed white coat' condition) in a general population. J Hypertens 2005; 23: 513-520.
159. Rasmussen SL, Torp-Pedersen C, Borch-Johnsen K, et al. Normal values for ambulatory blood pressure and differences between casual blood pressure and ambulatory blood pressure: results from a Danish population survey. J Hypertens 1998; 16: 1415-1424.
160. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. Hypertension 2005; 45: 493-498.
161. Stabouli S, Kotsis V, Toumanidis S, et al. White-coat and masked hypertension in children: association with target-organ damage. Pediatr Nephrol 2005; 20: 1151-1155.
162. Mallion JM, Clerson P, Bobrie G, et al. Predictive factors for masked hypertension within a population of controlled hypertensives. J Hypertens 2006; 24: 2365-2370.
163. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, et al. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. J Hypertens 1992; 10: 495-499.
164. Liu JE, Roman MJ, Pini R, et al. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. Ann Intern Med 1999; 131: 564-572.
165. Matsui Y, Eguchi K, Ishikawa J, et al. Subclinical arterial damage in untreated masked hypertensive subjects detected by home blood pressure measurement. Am J Hypertens 2007; 20: 385-391.
166. Hara A, Ohkubo T, Kondo T, et al. Detection of silent cerebrovascular lesions in individuals with 'masked' and 'white-coat' hypertension by home blood pressure measurement: the Ohasama study. J Hypertens 2009; 27: 1049-1055.
167. Björklund K, Lind L, Zethelius B, et al. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. Circulation 2003; 107: 1297-1302.
168. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. N Engl J Med 2003; 348: 2407-2415.
169. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, et al. Laboratory note. Arterial pressure changes during spontaneous sleep in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1971; 31: 277-281.
170. Khatri IM, Freis ED. Hemodynamic changes during sleep. J Appl Physiol 1967; 22: 867-873.
171. Snyder F, Hobson JA, Morrison DF, et al. Changes in respiration, heart rate, and systolic blood pressure in human sleep. J Appl Physiol 1964; 19: 417-422.
172. Degaute JP, van de Borne P, Kerkhofs M, et al. Does non-invasive ambulatory blood pressure monitoring disturb sleep? J Hypertens 1992; 10: 879-885.
173. Davies RJ, Jenkins NE, Stradling JR. Effect of measuring ambulatory blood pressure on sleep and on blood pressure during sleep. BMJ 1994; 308: 820-823.
174. Staessen J, Bulpitt CJ, O'Brien E, et al. The diurnal blood pressure profile. A population study. Am J Hypertens 1992; 5: 386-392.
175. James MA, Fotherby MD, Potter JF. Reproducibility of the circadian systolic blood pressure variation in the elderly. J Hypertens 1995; 13: 1097-1103.
176. Fagard R, Brguljan J, Thijs L, et al. Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24 h pressure analysis. J Hypertens 1996; 14: 557-563.
177. Idema RN, Gelsema ES, Wenting GJ, et al. A new model for diurnal blood pressure profiling. Square wave fit compared with conventional methods. Hypertension 1992; 19: 595-605.

178. Stanton A, Cox J, Atkins N, et al. Cumulative sums in quantifying circadian blood pressure patterns. Hypertension 1992; 19: 93-101.
179. Tochikubo O, Hishiki S, Miyajima E, et al. Statistical base value of 24-hour blood pressure distribution in patients with essential hypertension. Hypertension 1998; 32: 430-436.
180. Tochikubo O, Miyazaki N, Ochiai H, et al. Non-Gaussian distribution of arterial pressure and heart rate during sleep and waking in hypertensive and normotensive subjects. Jpn Circ J 1986; 50: 808-817.
181. Tochikubo O, Ochiai H, Oota T, et al. Measurements of base blood pressure during sleep and its clinical significance in hypertensive patients. Jpn Circ J 1987; 51: 1174-1183.
182. Tochikubo O, Kawano Y, Miyajima E, et al. Hemodynamic factors regulating blood pressure during sleep in patients with mild essential hypertension. Jpn Circ J 1997; 61: 25-37.
183. Tochikubo O, Kawano Y, Miyajima E, et al. Relationship between blood pressure and heart rate while awake and asleep in patients with mild essential hypertension. Jpn Circ J 1993; 57: 1128-1136.
184. Minamisawa K, Tochikubo O, Ishii M. Systemic hemodynamics during sleep in young or middle-aged and elderly patients with essential hypertension. Hypertension 1994; 23: 167-173.
185. Uzu T, Ishikawa K, Fujii T, et al. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. Circulation 1997; 96: 1859-1862.
186. Tochikubo O, Miyajima E, Shigemasa T, et al. Relation between body fat-corrected ECG voltage and ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. Hypertension 1999; 33: 1159-1163.
187. Fagard R, Staessen JA, Thijs L. The relationships between left ventricular mass and daytime and night-time blood pressures: a meta-analysis of comparative studies. J Hypertens 1995; 13: 823-829.
188. Alicandri C, Fariello R, Boni E, et al. Left ventricular hypertrophy and ambulatory monitoring of blood pressure. J Clin Hypertens 1987; 3: 197-202.
189. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Circulation 1990; 81: 528-536.
190. Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, et al. Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Am Heart J 1992; 123: 1307-1311.
191. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. Circulation 1983; 68: 470-476.
192. Rizzoni D, Muiesan ML, Montani G, et al. Relationship between initial cardiovascular structural changes and daytime and nighttime blood pressure monitoring. Am J Hypertens 1992; 5: 180-186.
193. Palatini P, Mormino P, Di Marco A, et al. Ambulatory blood pressure versus casual pressure for the evaluation of target organ damage in hypertension: complications of hypertension. J Hypertens Suppl 1985; 3: S425-S427.
194. Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. Lancet 2007; 370: 1219-1229.
195. Fan HQ, Li Y, Thijs L, et al. on behalf of the International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. J Hypertens 2010; 28: 2036-2045.
196. Harada K, Karube Y, Saruhara H, et al. Workplace hypertension is associated with obesity and family history of hypertension. Hypertens Res 2006; 29: 969-976.
197. Markovitz JH, Matthews KA, Kannel WB, et al. Psychological predictors of hypertension in the Framingham Study. Is there tension in hypertension? JAMA 1993; 270: 2439-2443.
198. Steptoe A. Impact of job and marital strain on ambulatory blood pressure. Am J Hypertens 2005; 18: 1138.
199. Ohlin B, Berglund G, Rosvall M, et al. Job strain in men, but not in women, predicts a significant rise in blood pressure after 6.5 years of follow-up. J Hypertens 2007; 25: 525-531.
200. Saito K, Kim JI, Maekawa K, et al. The great Hanshin-Awaji earthquake aggravates blood pressure control in treated hypertensive patients. Am J Hypertens 1997; 10: 217-221.
201. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981-2997.
202. Zannad F, Matzinger A, Larché J. Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. Am J Hypertens 1996; 9: 633-643.
203. Kario K. Time for focus on morning hypertension: pitfall of current antihypertensive medication. Am J Hypertens 2005; 18: 149-151.
204. Gosse P, Lasserre R, Minifié C, et al. Blood pressure surge on rising. J Hypertens 2004; 22: 1113-1118.
205. Amici A, Cicconetti P, Sagrafoli C, et al. Exaggerated morning blood pressure surge and cardiovascular events. A 5-year longitudinal study in normotensive and well-controlled hypertensive elderly. Arch Gerontol Geriatr ; 49: e105-e109.
206. Kuwajima I, Mitani K, Miyao M, et al. Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients: relation to arising time. Am J Hypertens 1995; 8: 29-33.
207. Kaneda R, Kario K, Hoshide S, et al. Morning blood

pressure hyper-reactivity is an independent predictor for hypertensive cardiac hypertrophy in a community-dwelling population. Am J Hypertens 2005; 18: 1528-1533.
208. Polónia J, Amado P, Barbosa L, et al. Morning rise, morning surge and daytime variability of blood pressure and cardiovascular target organ damage. A cross-sectional study in 743 subjects. Rev Port Cardiol 2005; 24: 65-78.
209. Soylu A, Yazici M, Duzenli MA, et al. Relation between abnormalities in circadian blood pressure rhythm and target organ damage in normotensives. Circ J 2009; 73: 899-904.
210. Marfella R, Siniscalchi M, Nappo F, et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients. Am J Hypertens 2005; 18: 308-318.
211. Marfella R, Siniscalchi M, Portoghese M, et al. Morning blood pressure surge as a destabilizing factor of atherosclerotic plaque: role of ubiquitin-proteasome activity. Hypertension 2007; 49: 784-791.
212. Rizzoni D, Porteri E, Platto C, et al. Morning rise of blood pressure and subcutaneous small resistance artery structure. J Hypertens 2007; 25: 1698-1703.
213. Yano Y, Hoshide S, Inokuchi T, et al. Association between morning blood pressure surge and cardiovascular remodeling in treated elderly hypertensive subjects. Am J Hypertens 2009; 22: 1177-1182.
214. Kario K. Vascular damage in exaggerated morning surge in blood pressure. Hypertension 2007; 49: 771-772.
215. Kario K. Preceding linkage between a morning surge in blood pressure and small artery remodeling: an indicator of prehypertension? J Hypertens 2007; 25: 1573-1575.
216. Pickering TG, Levenstein M, Walmsley P. Nighttime dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. Results of the HALT Study. Hypertension and Lipid Trial Study Group. Am J Hypertens 1994; 7: 844-847.
217. Kario K, Pickering TG, Hoshide S, et al. Morning blood pressure surge and hypertensive cerebrovascular disease: role of the alpha adrenergic sympathetic nervous system. Am J Hypertens 2004; 17: 668-675.
218. Kario K, Matsui Y, Shibasaki S, et al. Japan Morning Surge-1 (JMS-1) Study Group. An alpha-adrenergic blocker titrated by self-measured blood pressure recordings lowered blood pressure and microalbuminuria in patients with morning hypertension: the Japan Morning Surge-1 Study. J Hypertens 2008; 26: 1257-1265.
219. Hashimoto J, Chonan K, Aoki Y, et al. Therapeutic effects of evening administration of guanabenz and clonidine on morning hypertension: evaluation using home-based blood pressure measurements. J Hypertens 2003; 21: 805-811.
220. Hoshide S, Kario K, Ishikawa J, et al. Comparison of the effects of cilnidipine and amlodipine on ambulatory blood pressure. Hypertens Res 2005; 28: 1003-1008.
221. Kario K, Shirayama M, Hiramatsu K, et al. A new baroreceptor sensitivity-restoring Ca-channel blocker diminishes age-related morning blood pressure increase in hypertensive patients: open-label monitoring of azelnidipine treatment for hypertension in the early morning (At-HOME) Study. Pharmaceuticals 2010; 3: 225-236.
222. Kario K, Hoshide S, Shimizu M, et al. Effect of dosing time of angiotensin II receptor blockade titrated by self-measured blood pressure recordings on cardiorenal protection in hypertensives: the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (J-TOP) study. J Hypertens 2010; 28: 1574-1583.
223. Kario K. Treatment of early morning surges in blood pressure. Clinical Challenges in Hypertension Management [Sicca, Toth,ed]. Atlas Medical Publishing of Oxford, UK, 2009; 27-38.
224. Halberg F, Carandente F, Cornelissen G, et al. Glossary of chronobiology. Chronobiologia 1977; 4: 189.
225. Kuwajima I, Hamamatsu A, Suzuki Y, et al. The relationship between ambulatory blood pressure and physical activity in young and older shiftworkers. A quantitative assessment of physical activity using a microcomputer with acceleration sensor. Jpn Heart J 1993; 34: 279-289.
226. Baumgart P, Walger P, Fuchs G, et al. Twenty-four-hour blood pressure is not dependent on endogenous circadian rhythm. J Hypertens 1989; 7: 331-334.
227. Cardillo C, De Felice F, Campia U, et al. Psychophysiological reactivity and cardiac end-organ changes in white coat hypertension. Hypertension 1993; 21: 836-844.
228. De Gaudemaris R, Jalbert M, Isnard E, et al. [Role of ambulatory blood pressure measurement in the evaluation of the cardiovascular load in high altitude workers] Arch Mal Coeur Vaiss 1991; 84: 1143-1148.
229. Gretler DD, Carlson GF, Montano AV, et al. Diurnal blood pressure variability and physical activity measured electronically and by diary. Am J Hypertens 1993; 6: 127-133.
230. Kario K, Schwartz JE, Gerin W, et al. Psychological and physical stress-induced cardiovascular reactivity and diurnal blood pressure variation in women with different work shifts. Hypertens Res 2002; 25: 543-551.
231. Kario K, James GD, Marion R, et al. The influence of work- and home-related stress on the levels and diurnal variation of ambulatory blood pressure and neurohumoral factors in employed women. Hypertens Res 2002; 25: 499-506.
232. Kario K, Schwartz JE, Davidson KW, et al. Gender differences in associations of diurnal blood pressure variation, awake physical activity, and sleep quality with negative affect: the work site blood pressure study. Hypertension 2001; 38: 997-1002.
233. Kario K, Schwartz JE, Pickering TG. Ambulatory physical activity as a determinant of diurnal blood pressure variation. Hypertension 1999; 34: 685-691.
234. Kitamura T, Onishi K, Dohi K, et al. Circadian rhythm of blood pressure is transformed from a dipper to a non-dipper pattern in shift workers with hypertension. J Hum Hypertens 2002; 16: 193-197.

235. Fialho G, Cavichio L, Povoa R, et al. Effects of 24-h shift work in the emergency room on ambulatory blood pressure monitoring values of medical residents. Am J Hypertens 2006; 19: 1005-1009.
236. Imai Y, Aihara A, Ohkubo T, et al. Factors that affect blood pressure variability. A community-based study in Ohasama, Japan. Am J Hypertens 1997; 10: 1281-1289.
237. Hesse C, Charkoudian N, Liu Z, et al. Baroreflex sensitivity inversely correlates with ambulatory blood pressure in healthy normotensive humans. Hypertension 2007; 50: 41-46.
238. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, et al. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. Hypertension 1986; 8: 147-153.
239. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. Lancet 1988; 2: 397.
240. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, et al. The 'Ad Hoc' Working Group. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. Hypertension 1997; 29: 30-39.
241. Palatini P, Mormino P, Canali C, et al. Factors affecting ambulatory blood pressure reproducibility. Results of the HARVEST Trial. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. Hypertension 1994; 23: 211-216.
242. Mochizuki Y, Okutani M, Donfeng Y, et al. Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure dippers and nondippers. Am J Hypertens 1998; 11: 403-409.
243. Omboni S, Parati G, Palatini P, et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. J Hypertens 1998; 16: 733-738.
244. Kawano Y, Abe H, Takishita S, et al. Effects of alcohol restriction on 24-hour ambulatory blood pressure in Japanese men with hypertension. Am J Med 1998; 105: 307-311.
245. Murakami S, Otsuka K, Kubo Y, et al. Repeated ambulatory monitoring reveals a Monday morning surge in blood pressure in a community-dwelling population. Am J Hypertens 2004; 17: 1179-1183.
246. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Ambulatory blood pressure and cardiovascular outcome in relation to perceived sleep deprivation. Hypertension 2007; 49: 777-783.
247. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. J Hypertens 2005; 23: 697-701.
248. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Relationship between physical activity and blood pressure in dipper and non-dipper hypertensive patients. J Hypertens 2002; 20: 1097-1104.
249. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, et al. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. J Hypertens 1992; 10: 875-878.
250. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, et al. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. Am J Hypertens 1994; 7: 23-29.
251. Tsioufis C, Antoniadis D, Stefanadis C, et al. Relationships between new risk factors and circadian blood pressure variation in untreated subjects with essential hypertension. Am J Hypertens 2002; 15: 600-604.
252. Cuspidi C, Michev I, Meani S, et al. Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension. J Hum Hypertens 2003; 17: 245-251.
253. Cicconetti P, Morelli S, Ottaviani L, et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure and left ventricular mass in elderly individuals with recently diagnosed isolated systolic hypertension. Am J Hypertens 2003; 16: 900-905.
254. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. J Hypertens 2001; 19: 1539-1545.
255. Nakatsu T, Shinohata R, Mashima K, et al. Use of plasma B-type natriuretic peptide level to identify asymptomatic hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation profiles: nondippers, extreme dippers, and risers. Hypertens Res 2007; 30: 651-658.
256. Hoshide S, Kario K, Hoshide Y, et al. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. Am J Hypertens 2003; 16: 434-438.
257. Pierdomenico SD, Lapenna D, Guglielmi MD, et al. Arterial disease in dipper and nondipper hypertensive patients. Am J Hypertens 1997; 10: 511-518.
258. Salvetti M, Muiesan ML, Rizzoni D, et al. Night time blood pressure and cardiovascular structure in a middle-aged general population in northern Italy: the Vobarno Study. J Hum Hypertens 2001; 15: 879-885.
259. Shinohata R, Nakatsu T, Yuki Y, et al. Association of augmentation index of radial pressure wave form with diurnal variation pattern of blood pressure in untreated patients with essential hypertension. J Hypertens 2008; 26: 535-543.
260. Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness. J Hypertens 2007; 25: 1233-1239.
261. Guo H, Tabara Y, Igase M, et al. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIPP study. Hypertens Res 2010; 33: 32-36.
262. Kaya MG, Yarlioglues M, Gunebakmaz O, et al. Platelet activation and inflammatory response in patients with non-dipper hypertension. Atherosclerosis 2010; 209: 278-282.
263. Tsioufis C, Syrseloudis D, Dimitriadis K, et al. Disturbed

circadian blood pressure rhythm and C-reactive protein in essential hypertension. J Hum Hypertens 2008; 22: 501-508.
264. Tsivgoulis G, Vemmos KN, Zakopoulos N, et al. Association of blunted nocturnal blood pressure dip with intracerebral hemorrhage. Blood Press Monit 2005; 10: 189-195.
265. Ingelsson E, Bj rklund-Bodeg rd K, Lind L, et al. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. JAMA 2006; 295: 2859-2866.
266. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. Hypertension 1994; 24: 793-801.
267. Nakano S, Uchida K, Kigoshi T, et al. Circadian rhythm of blood pressure in normotensive NIDDM subjects. Its relationship to microvascular complications. Diabetes Care 1991; 14: 707-711.
268. Nakano S, Fukuda M, Hotta F, et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. Diabetes 1998; 47: 1501-1506.
269. Nakano S, Ito T, Furuya K, et al. Ambulatory blood pressure level rather than dipper/nondipper status predicts vascular events in type 2 diabetic subjects. Hypertens Res 2004; 27: 647-656.
270. Kario K, Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. Clin Exp Hypertens 2004; 26: 177-189.
271. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. J Hum Hypertens 2009; 23: 645-653.
272. Eguchi K, Pickering TG, Schwartz JE, et al. Short sleep duration as an independent predictor of cardiovascular events in Japanese patients with hypertension. Arch Intern Med 2008; 168: 2225-2231.
273. Cuspidi C, Michev I, Meani S, et al. Non-dipper treated hypertensive patients do not have increased cardiac structural alterations. Cardiovasc Ultrasound 2003; 1: 1.
274. Grandi AM, Broggi R, Jessula A, et al. Relation of extent of nocturnal blood pressure decrease to cardiovascular remodeling in never-treated patients with essential hypertension. Am J Cardiol 2002; 89: 1193-1196.
275. Della Mea P, Lupia M, Bandolin V, et al. Adiponectin, insulin resistance, and left ventricular structure in dipper and nondipper essential hypertensive patients. Am J Hypertens 2005; 18: 30-35.
276. Björklund K, Lind L, Andrén B, et al. The majority of non-dipping men do not have increased cardiovascular risk: a population-based study. J Hypertens 2002; 20: 1501-1506.
277. Maeda K, Yasunari K, Watanabe T, et al. Oxidative stress by peripheral blood mononuclear cells is increased in hypertensives with an extreme-dipper pattern and/or morning surge in blood pressure. Hypertens Res 2005; 28: 755-761.
278. Pierdomenico SD, Bucci A, Costantini F, et al. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1627-1634.
279. Uzu T, Kazembe FS, Ishikawa K, et al. High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. Hypertension 1996; 28: 139-142.
280. Higashi Y, Oshima T, Ozono R, et al. Nocturnal decline in blood pressure is attenuated by NaCl loading in salt-sensitive patients with essential hypertension: noninvasive 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension 1997; 30: 163-167.
281. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. Circulation 1999; 100: 1635-1638.
282. Wilson DK, Sica DA, Miller SB. Effects of potassium on blood pressure in salt-sensitive and salt-resistant black adolescents. Hypertension 1999; 34: 181-186.
283. Fujii T, Uzu T, Nishimura M, et al. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. Am J Kidney Dis 1999; 33: 29-35.
284. Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, et al. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. Am J Hypertens 2002; 15: 111-118.
285. Kohara K, Nishida W, Maguchi M, et al. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. Hypertension 1995; 26: 808-814.
286. Okuguchi T, Osanai T, Kamada T, et al. Significance of sympathetic nervous system in sodium-induced nocturnal hypertension. J Hypertens 1999; 17: 947-957.
287. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, et al. Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives. Hypertension 2008; 52: 925-931.
288. Ebata H, Hojo Y, Ikeda U, et al. Differential effects of an alpha 1-blocker (doxazosin) on diurnal blood pressure variation in dipper and non-dipper type hypertension. Hypertens Res 1995; 18: 125-130.
289. Kario K, Schwartz JE, Pickering TG. Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of alpha-adrenergic blocker, doxazosin : results from the HALT study. Hypertension 2000; 35: 787-794.
290. Mann S, Altman DG, Raftery EB, et al. Circadian variation of blood pressure in autonomic failure. Circulation 1983; 68: 477-483.
291. Biaggioni I. Circadian clocks, autonomic rhythms, and blood pressure dipping. Hypertension 2008; 52: 797-798.
292. Okamoto LE, Gamboa A, Shibao C, et al. Nocturnal blood pressure dipping in the hypertension of autonomic failure. Hypertension 2009; 53: 363-369.
293. Fukuda M, Yamanaka T, Mizuno M, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker, olmesartan, restores nocturnal blood pressure decline by enhancing daytime natriuresis. J Hypertens 2008; 26: 583-588.

294. Tominaga M, Tsuchihashi T, Kinoshita H, et al. Disparate circadian variations of blood pressure and body temperature in bedridden elderly patients with cerebral atrophy. Am J Hypertens 1995; 8: 773-781.
295. Hisada T, Ozono S, Sato K, et al. Relationship between metabolic rhythm in the pineal body and the systemic blood pressure. IRCS J Med Sci 1976; 4:142-143.
296. Holmes SW, Sugden D. Proceedings: The effect of melatonin on pinealectomy-induced hypertension in the rat. Br J Pharmacol 1976; 56: 360-361.
297. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A. The circadian melatonin rhythm and its modulation: possible impact on hypertension. J Hypertens Suppl 2009; 27: S17-S20.
298. Anan F, Masaki T, Fukunaga N, et al. Pioglitazone shift circadian rhythm of blood pressure from non-dipper to dipper type in type 2 diabetes mellitus. Eur J Clin Invest 2007; 37: 709-714.
299. Anan F, Takahashi N, Ooie T, et al. Role of insulin resistance in nondipper essential hypertensive patients. Hypertens Res 2003; 26: 669-676.
300. Plaschke M, Trenkwalder P, Dahlheim H, et al. Twenty-four-hour blood pressure profile and blood pressure responses to head-up tilt tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy. J Hypertens 1998; 16: 1433-1441.
301. Nitsche B, Perschak H, Curt A, et al. Loss of circadian blood pressure variability in complete tetraplegia. J Hum Hypertens 1996; 10: 311-317.
302. Carvalho MJ, van Den Meiracker AH, Boomsma F, et al. Diurnal blood pressure variation in progressive autonomic failure. Hypertension 2000; 35: 892-897.
303. Cardoso CR, Leite NC, Freitas L, et al. Pattern of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in type 2 diabetic patients with cardiovascular dysautonomy. Hypertens Res 2008; 31: 865-872.
304. Kario K, Eguchi K, Nakagawa Y, et al. Relationship between extreme dippers and orthostatic hypertension in elderly hypertensive patients. Hypertension 1998; 31: 77-82.
305. Kario K, Eguchi K, Hoshide S, et al. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 133-141.
306. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Mardare N, et al. Dynamics of the circadian blood pressure profiles after renal transplantation. Transplantation 2005; 80: 1168-1173.
307. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, et al. Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. Hypertension 1990; 16: 692-699.
308. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, et al. Diminished nocturnal blood pressure decline and lesion site in cerebrovascular disease. Stroke 1995; 26: 829-833.
309. Sander D, Winbeck K, Klingelh fer J, et al. Extent of cerebral white matter lesions is related to changes of circadian blood pressure rhythmicity. Arch Neurol 2000; 57: 1302-1307.
310. Henskens LH, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, et al. Associations of ambulatory blood pressure levels with white matter hyperintensity volumes in hypertensive patients. J Hypertens 2009; 27: 1446-1452.
311. Schwartz GL, Bailey KR, Mosley T, et al. Association of ambulatory blood pressure with ischemic brain injury. Hypertension 2007; 49: 1228-1234.
312. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, et al. The relationship between 24-hour blood pressure readings, subcortical ischemic lesions and vascular dementia. Cerebrovasc Dis 2005; 19: 302-308.
313. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, et al. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. Stroke 1998; 29: 570-576.
314. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, et al. Twenty-four-hour blood pressure and MRI as predictive factors for different outcomes in patients with lacunar infarct. Stroke 2002; 33: 297-305.
315. Goldstein IB, Bartzokis G, Guthrie D, et al. Ambulatory blood pressure and the brain: a 5-year follow-up. Neurology 2005; 64: 1846-1852.
316. Fujiwara N, Osanai T, Baba Y, et al. Nocturnal blood pressure decrease is associated with increased regional cerebral blood flow in patients with a history of ischemic stroke. J Hypertens 2005; 23: 1055-1060.
317. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, et al. Brain microbleeds are associated with ambulatory blood pressure levels in a hypertensive population. Hypertension 2008; 51: 62-68.
318. Staals J, van Oostenbrugge RJ, Knottnerus IL, et al. Brain microbleeds relate to higher ambulatory blood pressure levels in first-ever lacunar stroke patients. Stroke 2009; 40: 3264-3268.
319. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Subcortical ischaemic vascular dementia. Lancet Neurol 2002; 1: 426-436.
320. Bennett DA, Wilson RS, Gilley DW, et al. Clinical diagnosis of Binswanger's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 961-965.
321. Tohgi H, Chiba K, Kimura M. Twenty-four-hour variation of blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. Stroke 1991; 22: 603-608.
322. Tanoi Y, Okeda R, Budka H. Binswanger's encephalopathy: serial sections and morphometry of the cerebral arteries. Acta Neuropathol 2000; 100: 347-355.
323. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, et al. Twenty-four-hour blood pressure changes in the course of lacunar disease. Cerebrovasc Dis 2001; 11: 100-106.
324. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 1996; 347: 1141-1145.
325. Tomonaga M, Yamanouchi H, Tohgi H, et al. Clinicopathologic study of progressive subcortical vascular encephalo-

pathy (Binswanger type) in the elderly. J Am Geriatr Soc 1982; 30: 524-529.
326. Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. Hypertension 1998; 31: 780-786.
327. van Boxtel MP, Gaillard C, Houx PJ, et al. Is nondipping in 24 h ambulatory blood pressure related to cognitive dysfunction? J Hypertens 1998; 16: 1425-1432.
328. Akiguchi I, Yamamoto Y. Vascular mechanisms of cognitive impairment: roles of hypertension and subsequent small vessel disease under sympathetic influences. Hypertens Res 2010; 33: 29-31.
329. Cugini P, Gori MC, Petrangeli CM, et al. Preserved blood pressure and heart rate circadian rhythm in early stage Alzheimer's disease. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1999; 54: M304-M308.
330. Jain S, Namboodri KK, Kumari S, et al. Loss of circadian rhythm of blood pressure following acute stroke. BMC Neurol 2004; 4: 1.
331. Pandian JD, Wong AA, Lincoln DJ, et al. Circadian blood pressure variation after acute stroke. J Clin Neurosci 2006; 13: 558-562.
332. Castilla-Guerra L, Espino-Montoro A, Fernández-Moreno MC, et al. Abnormal blood pressure circadian rhythm in acute ischaemic stroke: are lacunar strokes really different? Int J Stroke 2009; 4: 257-261.
333. Lip GY, Zarifis J, Farooqi IS, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in acute stroke. The West Birmingham Stroke Project. Stroke 1997; 28: 31-35.
334. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. Hypertens Res 2009; 32: 428-432.
335. Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, et al. Blood pressure "dipping" and "non-dipping" in obstructive sleep apnea syndrome patients. Sleep 1996; 19: 382-387.
336. Hla KM, Young T, Finn L, et al. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. Sleep 2008; 31: 795-800.
337. Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, et al. Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity. Hypertension 2005; 46: 321-325.
338. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, et al. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. Hypertension 2007; 50: 417-423.
339. Norman D, Loredo JS, Nelesen RA, et al. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. Hypertension 2006; 47: 840-845.
340. Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, et al. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. Chest 2006; 129: 1459-1467.
341. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: mechanism of the linkage and 24-h blood pressure control. Hypertens Res 2009; 32: 537-541.
342. Shirasaki O, Yamashita S, Kawara S, et al. A new technique for detecting sleep apnea-related "midnight" surge of blood pressure. Hypertens Res 2006; 29: 695-702.
343. Amin R, Somers VK, McConnell K, et al. Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing. Hypertension 2008; 51: 84-91.
344. Baguet JP, Barone-Rochette G, Pépin JL. Hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: current perspectives. J Hum Hypertens 2009; 23: 431-443.
345. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. Eur Respir J 2003; 21: 241-247.
346. Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Soler- Cataluña JJ, et al. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. Eur Respir J 2007; 29: 951-957.
347. Akashiba T, Minemura H, Yamamoto H, et al. Nasal continuous positive airway pressure changes blood pressure "non-dippers" to "dippers" in patients with obstructive sleep apnea. Sleep 1999; 22: 849-853.
348. Bartel PR, Loock M, Becker P, et al. Short-term antihypertensive medication does not exacerbate sleep-disordered breathing in newly diagnosed hypertensive patients. Am J Hypertens 1997; 10: 640-645.
349. Grote L, Wutkewicz K, Knaack L, et al. Association between blood pressure reduction with antihypertensive treatment and sleep apnea activity. Am J Hypertens 2000; 13: 1280-1287.
350. Bucca CB, Brussino L, Battisti A, et al. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. Chest 2007; 132: 440-446.
351. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. Circulation 2010; 121: 1598-1605.
352. Cicolin A, Mangiardi L, Mutani R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and obstructive sleep apnea. Mayo Clin Proc 2006; 81: 53-55.
353. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: S1-266.
354. Portaluppi F, Montanari L, Massari M, et al. Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertension due to chronic renal failure. Am J Hypertens 1991; 4: 20-26.
355. Kimura G. Sodium, kidney, and circadian rhythm of blood pressure. Clin Exp Nephrol 2001;5:13-18.
356. Fukuda M, Munemura M, Usami T, et al. Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. Kidney Int 2004; 65: 621-625.

357. Fukuda M, Goto N, Kimura G. Hypothesis on renal mechanism of non-dipper pattern of circadian blood pressure rhythm. Med Hypotheses 2006; 67: 802-806.
358. Fukuda M, Mizuno M, Yamanaka T, et al. Patients with renal dysfunction require a longer duration until blood pressure dips during the night. Hypertension 2008; 52: 1155-1160.
359. Timio M, Venanzi S, Lolli S, et al. “Non-dipper” hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. Clin Nephrol 1995; 43: 382-387.
360. Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med 2002; 347: 797-805.
361. Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, et al. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. Arch Intern Med 2006; 166: 846-852.
362. Kimura G. Kidney and circadian blood pressure rhythm. Hypertension 2008; 51: 827-828.
363. Uzu T, Nishimura M, Fujii T, et al. Changes in the circadian rhythm of blood pressure in primary aldosteronism in response to dietary sodium restriction and adrenalectomy. J Hypertens 1998; 16: 1745-1748.
364. Rocchini AP, Key J, Bondie D, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. N Engl J Med 1989; 321: 580-585.
365. Kuroda S, Uzu T, Fujii T, et al. Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension. J Hum Hypertens 1999; 13: 257-262.
366. Uzu T, Kimura G, Yamauchi A, et al. Enhanced sodium sensitivity and disturbed circadian rhythm of blood pressure in essential hypertension. J Hypertens 2006; 24: 1627-1632.
367. Chen J, Gu D, Huang J, et al. GenSalt Collaborative Research Group. Metabolic syndrome and salt sensitivity of blood pressure in non-diabetic people in China: a dietary intervention study. Lancet 2009; 373: 829-835.
368. Suzuki M, Kimura Y, Tsushima M, et al. Association of insulin resistance with salt sensitivity and nocturnal fall of blood pressure. Hypertension 2000; 35: 864-868.
369. Fujita T. Aldosterone in salt-sensitive hypertension and metabolic syndrome. J Mol Med 2008; 86: 729-734.
370. Luik AJ, Struijk DG, Gladziwa U, et al. Diurnal blood-pressure variations in haemodialysis and CAPD patients. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 1616-1621.
371. Agarwal R. Volume-associated ambulatory blood pressure patterns in hemodialysis patients. Hypertension 2009; 54: 241-247.
372. Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Ladefoged J. Circadian variation of blood pressure in patients with chronic renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Scand J Clin Lab Invest 1995; 55: 193-200.
373. Gatzka CD, Schobel HP, Klingbeil AU, et al. Normalization of circadian blood pressure profiles after renal transplantation. Transplantation 1995; 59: 1270-1274.
374. Goto N, Uchida K, Morozumi K, et al. Circadian blood pressure rhythm is disturbed by nephrectomy. Hypertens Res 2005; 28: 301-306.
375. Fava C, Burri P, Almgren P, et al. Dipping and variability of blood pressure and heart rate at night are heritable traits. Am J Hypertens 2005; 18: 1402-1407.
376. Pickering TG. Ambulatory Monitoring and Blood Pressure Variability. Science Press, London, 1991.
377. Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. J Hypertens 1987; 5: 93-98.
378. Kristensen KS, Høegholm A, Bang LE, et al. No impact of blood pressure variability on microalbuminuria and left ventricular geometry: analysis of daytime variation, diurnal variation and ’white coat’ effect. Blood Press Monit 2001; 6: 125-131.
379. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. Hypertension 2007; 50: 325-332.
380. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. J Hypertens 1993; 11: 1133-1137.
381. Kikuya M et al. Prognostic significance of the short-term and long-term blood pressure variability: A community-based study in Ohasama. J Hypertens Suppl 1999; 17: S15.
382. Majahalme S, Turjanmaa V, Weder AB, et al. Blood pressure level and variability in the prediction of blood pressure after 5-year follow-up. Hypertension 1996; 28: 725-731.
383. Pringle E, Phillips C, Thijs L, et al. Syst-Eur investigators. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. J Hypertens 2003; 21: 2251-2257.
384. Eguchi K, Ishikawa J, Hoshide S, et al. Night time blood pressure variability is a strong predictor for cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. Am J Hypertens 2009; 22: 46-51.
385. Frattola A, Parati G, Castiglioni P, et al. Lacidipine and blood pressure variability in diabetic hypertensive patients. Hypertension 2000; 36: 622-628.
386. Imai Y, Abe K, Munakata M, et al. Circadian blood pressure variations under different pathophysiological conditions. J Hypertens Suppl 1990; 8: S125-S132.
387. 二瓶実，今井潤．血圧日内変動と疾患：二次性高血圧．血圧モニタリングの臨床．尾前 照雄監修，川崎晃一編集．医学書院1993: 98-104.
388. van Eps RG, van den Meiracker AH, Boomsma F, et al. Diurnal variation of blood pressure in patients with catecholamine-producing tumors. Am J Hypertens 1994; 7: 492-497.
389. Gallen IW, Taylor RS, Salzmann MB, et al. Twenty-four hour ambulatory blood pressure and heart rate in a patient with a predominantly adrenaline secreting phaeochromocytoma. Postgrad Med J 1994; 70: 589-591.
390. Imai Y, Abe K, Sasaki S, et al. Altered circadian blood

pressure rhythm in patients with Cushing's syndrome. Hypertension. 1988 ;12:11-19

391. Imai Y, Abe K, Sasaki S, et al. Exogenous glucocorticoid eliminates or reverses circadian blood pressure variations. J Hypertens. 1989; 7: 113-120.

392. Fallo F, Fanelli G, Cipolla A, et al. 24-hour blood pressure profile in Addison's disease. Am J Hypertens 1994; 7: 1105-1109.

393. Mansoor GA, White WB. Circadian blood pressure variation in hypertensive patients with primary hyperaldosteronism. Hypertension 1998; 31: 843-847.

394. Brickman AS, Stern N, Sowers JR. Circadian variations of catecholamines and blood pressure in patients with pseudohypoparathyroidism and hypertension. Chronobiologia 1990; 17: 37-44.

395. Rossi GP, Zanin L, Dessí-Fulgheri P, et al. A renin-secreting tumour with severe hypertension and cardiovascular disease: a diagnostic and therapeutic challenge. Clin Exp Hypertens 1993; 15: 325-338.

396. Portaluppi F, Vergnani L, Tarroni G, et al. Circadian rhythms of atrial natriuretic peptide and blood pressure are consistently blunted in chronic renal failure. Contrib Nephrol 1993; 101: 37-43.

397. Portaluppi F, Montanari L, Ferlini M, et al. Consistent changes in the circadian rhythms of blood pressure and atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. Chronobiol Int 1991; 8: 432-439.

398. Heintz B, Schmauder C, Witte K, et al. Blood pressure rhythm and endocrine functions in normotensive women on oral contraceptives. J Hypertens 1996; 14: 333-339.

399. Kagiyama S, Ohya Y, Onaka U, et al. Percutaneous transluminal angioplasty attenuates day-night difference in ambulatory blood pressure in renovascular hypertension. Am J Hypertens 1997; 10: 940-945.

400. Kario K, Shimada K. Change in diurnal blood pressure rhythm due to small lacunar infarct. Lancet 1994; 344: 200.

401. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114: 555-576.

402. Urbina E, Alpert B, Flynn J, et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. Hypertension 2008; 52: 433-451.

403. Sorof JM, Portman RJ. White coat hypertension in children with elevated casual blood pressure. J Pediatr 2000; 137: 493-497.

404. Flynn JT. Impact of ambulatory blood pressure monitoring on the management of hypertension in children. Blood Press Monit 2000; 5: 211-216.

405. Lurbe E, Sorof JM, Daniels SR. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. J Pediatr 2004; 144: 7-16.

406. Flynn JT. Differentiation between primary and secondary hypertension in children using ambulatory blood pressure monitoring. Pediatrics 2002; 110: 89-93.

407. Seeman T, Palyzová D, Dusek J, et al. Reduced nocturnal blood pressure dip and sustained nighttime hypertension are specific markers of secondary hypertension. J Pediatr 2005; 147: 366-371.

408. Kavey RE, Kveselis DA, Atallah N, et al. White coat hypertension in childhood: evidence for end-organ effect. J Pediatr 2007; 150: 491-497.

409. Lande MB, Meagher CC, Fisher SG, et al. Left ventricular mass index in children with white coat hypertension. J Pediatr 2008; 153: 50-54.

410. Matsuoka S, Awazu M. Masked hypertension in children and young adults. Pediatr Nephrol 2004; 19: 651-654.

411. McNiece KL, Gupta-Malhotra M, Samuels J, et al. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Left ventricular hypertrophy in hypertensive adolescents: analysis of risk by 2004 National High Blood Pressure Education Program Working Group staging criteria. Hypertension 2007; 50: 392-395.

412. Sorof JM, Cardwell G, Franco K, et al. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. Hypertension 2002; 39: 903-908.

413. Lurbe E, Invitti C, Torro I, et al. The impact of the degree of obesity on the discrepancies between office and ambulatory blood pressure values in youth. J Hypertens 2006; 24: 1557-1564.

414. Brown MA, Robinson A, Bowyer L, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy: what is normal? Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 836-842.

415. Siamopoulos KC, Papanikolaou S, Elisaf M, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive pregnant women. J Hum Hypertens 1996; 10 Suppl 3: S51-S54.

416. Ferguson JH, Neubauer BL, Shaar CJ. Ambulatory blood pressure monitoring during pregnancy. Establishment of standards of normalcy. Am J Hypertens 1994; 7: 838-843.

417. Halligan A, O'Brien E, O'Malley K, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement in a primigravid population. J Hypertens 1993; 11: 869-873.

418. Halligan A, Shennan A, Lambert PC, et al. Diurnal blood pressure difference in the assessment of preeclampsia. Obstet Gynecol 1996; 87: 205-208.

419. Brown MA, Davis GK, McHugh L. The prevalence and clinical significance of nocturnal hypertension in pregnancy. J Hypertens 2001; 19: 1437-1444.

420. Higgins JR, Walshe JJ, Halligan A, et al. Can 24-hour ambulatory blood pressure measurement predict the

development of hypertension in primigravidae? Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 356-362.
421. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Differences in circadian blood pressure variability during gestation between healthy and complicated pregnancies. Am J Hypertens 2003; 16: 200-208.
422. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Blood pressure excess for the early identification of gestational hypertension and preeclampsia. Hypertension 1998; 31: 83-89.
423. Vollebregt KC, Gisolf J, Guelen I, et al. Limited accuracy of the hyperbaric index, ambulatory blood pressure and sphygmomanometry measurements in predicting gestational hypertension and preeclampsia. J Hypertens 2010; 28: 127-134.
424. Bellomo G, Narducci PL, Rondoni F, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure in pregnancy. JAMA 1999; 282: 1447-1452.
425. Halligan AW, Shennan A, Lambert PC, et al. Automated blood pressure measurement as a predictor of proteinuric pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 559-562.
426. Peek M, Shennan A, Halligan A, et al. Hypertension in pregnancy: which method of blood pressure measurement is most predictive of outcome? Obstet Gynecol 1996; 88: 1030-1033.
427. Flores L, Levy I, Aguilera E, et al. Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring in pregnant women with type 1 diabetes. Diabetes Care 1999; 22: 1507-1511.
428. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, et al. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. Hypertension 2009; 53: 812-818.
429. Waugh JJ, Halligan AW, Shennan AH. Ambulatory monitoring and self-monitoring of blood pressure during pregnancy. Blood Press Monit 2000; 5: 3-10.
430. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. White-coat hypertension: not guilty when correctly defined. Blood Press Monit 1998; 3: 147-152.
431. Appel LJ, Stason WB. Ambulatory blood pressure monitoring and blood pressure self-measurement in the diagnosis and management of hypertension. Ann Intern Med 1993; 118: 867-882.
432. Pickering TG. Blood pressure monitoring outside the office for the evaluation of patients with resistant hypertension. Hypertension 1988; 11: Ⅱ 96-100.
433. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? Am J Hypertens 2001; 14: 1263-1269.
434. Imai Y, Tsuji I, Nagai K, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in evaluating the prevalence of hypertension in adults in Ohasama, a rural Japanese community. Hypertens Res 1996; 19: 207-212.
435. Banegas JR, Segura J, Sobrino J, et al. Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. Hypertension 2007; 49: 62-68.
436. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. Circulation 1997; 95: 1464-1470.
437. Verdecchia P, Reboldi G, Porcellati C, et al. Risk of cardiovascular disease in relation to achieved office and ambulatory blood pressure control in treated hypertensive subjects. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 878-885.
438. Dolan E, Stanton AV, Thom S, et al. ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients—an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. J Hypertens 2009; 27: 876-885.
439. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, et al. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators. JAMA 1997; 278: 1065-1072.
440. Conen D, Tschudi P, Martina B. Twenty-four hour ambulatory blood pressure for the management of antihypertensive treatment: a randomized controlled trial. J Hum Hypertens 2009; 23: 122-129.
441. Krakoff LR. Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure: a reanalysis. Hypertension 2006; 47: 29-34.
442. 河野雄平．家庭血圧，24時間血圧を実地臨床に活かす．医学のあゆみ 2009; 230: 408-412.
443. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. N Engl J Med 2006; 354: 2368-2374.
444. Kawano Y. Role of blood pressure monitoring in non-pharmacological management of hypertension. Blood Press Monit 2002; 7: 51-54.
445. Dupont AG, Van der Niepen P, Six RO. Placebo does not lower ambulatory blood pressure. Br J Clin Pharmacol 1987; 24: 106-109.
446. Conway J, Johnston J, Coats A, et al. The use of ambulatory blood pressure monitoring to improve the accuracy and reduce the numbers of subjects in clinical trials of antihypertensive agents. J Hypertens 1988; 6: 111-116.
447. Mancia G, Omboni S, Parati G, et al. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. Am J Hypertens 1995; 8: 311-315.
448. Kawano Y, Sato Y, Yoshinaga K. A randomized trial of the effect of an angiotensin II receptor blocker SR47436 (irbesartan) on 24-hour blood pressure in patients with essential hypertension. Hypertens Res 2008; 31: 1753-1763.
449. Staessen JA, Thijs L, Bieniaszewski L, et al. Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) Trial Investigators. Ambulatory monitoring uncorrected for placebo overestimates long-term antihypertensive action. Hypertension 1996; 27: 414-420.
450. Antivalle M, Lattuada S, Salvaggio A, et al. Placebo effect and adaptation to noninvasive monitoring of BP. J Hum Hypertens 1990; 4: 633-637.

451. Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, et al. The 'ABPM effect' gradually decreases but does not disappear in successive sessions of ambulatory monitoring. J Hypertens 2003; 21: 2265-2273.
452. Mengden T, Weisser B, Vetter W. Ambulatory 24-hour blood pressure versus self-measured blood pressure in pharmacologic trials. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 24 Suppl 2: S20-S25.
453. Staessen JA, Thijs L, Mancia G, et al. Syst-Eur Investigators. Clinical trials with ambulatory blood pressure monitoring: fewer patients needed? Lancet 1994; 344: 1552-1556.
454. Smith DH, Neutel JM, Lacourcière Y, et al. Prospective, randomized, open-label, blinded-endpoint (PROBE) designed trials yield the same results as double-blind, placebo-controlled trials with respect to ABPM measurements. J Hypertens 2003; 21: 1291-1298.
455. Rose M, McMahon FG. Some problems with antihypertensive drug studies in the context of the new guidelines. Am J Hypertens 1990; 3: 151-155.
456. Draft of the Proposed Guidelines for the Clinical Evaluation of Antihypertensive Drugs. Food and Drug Administration, Division of Cardio-Renal Drug Products, Rockville, 1998.
457. Myers MG. Trough-to-peak ratio and 24-hour blood pressure control. Methodologic issues. Am J Hypertens 1995; 8: 214-219.
458. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, et al. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. J Hypertens 1998; 16: 1685-1691.
459. Rizzoni D, Muiesan ML, Salvetti M, et al. The smoothness index, but not the trough-to-peak ratio predicts changes in carotid artery wall thickness during antihypertensive treatment. J Hypertens 2001; 19: 703-711.
460. Halberg F, Ahlgren A, Haus E. Circadian systolic and diastolic hyperbaric indices of high school and college students. Chronobiologia 1984; 11: 299-309.
461. 川崎晃一，上園慶子．Hyperbaric area (HBA)．血圧モニタリングの臨床，尾前照雄監修，川崎晃一編集，医学書院 1993: 31-35.
462. Zachariah PK, Sheps SG, Ilstrup DM, et al. Blood pressure load--a better determinant of hypertension. Mayo Clin Proc 1988; 63: 1085-1091.
463. White WB, Lund-Johansen P, Omvik P. Twenty-four-hour blood pressure load as a surrogate end-point in assessing antihypertensive therapy. J Hypertens Suppl 1993; 11: S75-S80.
464. Voogel AJ, van der Meulen JH, van Montfrans GA. Effects of antihypertensive drugs on the circadian blood pressure profile. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 28: 463-469.
465. White WB, Mehrotra DV, Black HR, et al. COER-Verapamil Study Group. Effects of controlled-onset extended-release verapamil on nocturnal blood pressure (dippers versus nondippers). Am J Cardiol 1997; 80: 469-474.
466. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Chronotherapy with nifedipine GITS in hypertensive patients: improved efficacy and safety with bedtime dosing. Am J Hypertens 2008; 21: 948-954.
467. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Reduction of morning blood pressure surge after treatment with nifedipine GITS at bedtime, but not upon awakening, in essential hypertension. Blood Press Monit 2009; 14: 152-159.
468. Yasuda G, Hasegawa K, Kuji T, et al. Perindopril effects on ambulatory blood pressure: relation to sympathetic nervous activity in subjects with diabetic nephropathy. Am J Hypertens 2004; 17: 14-20.
469. Yamamoto Y, Oiwa K, Hayashi M, et al. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril on 24-hour blood pressure in patients with lacunar infarction: comparison between dippers and non-dippers. Hypertens Res 2005; 28: 571-578.
470. Svensson P, de Faire U, Sleight P, et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. Hypertension 2001; 38: E28-E32.
471. Mallion JM, Chamontin B, Asmar R, et al. REASON Project. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring efficacy of perindopril/indapamide first-line combination in hypertensive patients: the REASON study. Am J Hypertens 2004; 17: 245-251.
472. Ben-Dov IZ, Ben-Arie L, Mekler J, et al. How should patients treated with alpha-blockers be followed? Insights from an ambulatory blood pressure monitoring database. J Hypertens 2006; 24: 861-865.
473. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. Hypertension 2006; 47: 352-358.
474. Lacourcière Y, Neutel JM, Davidai G, et al. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertens 2006; 19: 104-112.
475. Williams B, Gosse P, Lowe L, et al. PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). J Hypertens 2006; 24: 193-200.
476. Mallion J, Siche J, Lacourcière Y. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. J Hum Hypertens 1999; 13: 657-664.
477. Smith DH, Cramer MJ, Neutel JM, et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies. Blood Press Monit 2003; 8: 111-117.
478. Stumpe KO. Olmesartan compared with other angiotensin II receptor antagonists: head-to-head trials. Clin Ther 2004; 26 Suppl A: A33-A37.
479. Nakayama S, Watada H, Mita T, et al. Comparison of ef-

fects of olmesartan and telmisartan on blood pressure and metabolic parameters in Japanese early-stage type-2 diabetics with hypertension. Hypertens Res 2008; 31: 7-13.
480. Fogari R, Preti P, Zoppi A, et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide combination versus nifedipine GITS on ambulatory blood pressure and sympathetic activation. Am J Hypertens 2005; 18: 577-583.
481. Ruilope LM, Heintz D, Brandão AA, et al. 24-hour ambulatory blood-pressure effects of valsartan and hydrochlorothiazide combinations compared with amlodipine in hypertensive patients at increased cardiovascular risk: a VAST substudy. Blood Press Monit 2005; 10: 85-91.
482. Lacourcière Y, Wright JT, Samuel R, et al. EVALUATE study. Effects of force-titrated valsartan/hydrochlorothiazide versus amlodipine/hydrochlorothiazide on ambulatory blood pressure in patients with stage 2 hypertension: the EVALUATE study. Blood Press Monit 2009; 14: 112-120.
483. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, et al. Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. Hypertension 2005; 46: 1053-1059.
484. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. Hypertension 2003; 42: 283-290.
485. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Treatment of nondipper hypertension with bedtime administration of valsartan. J Hypertens 2005; 23: 1913-1922.
486. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, et al. Comparison of the efficacy of morning versus evening administration of telmisartan in essential hypertension. Hypertension 2007; 50: 715-722.
487. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Decrease in urinary albumin excretion associated with the normalization of nocturnal blood pressure in hypertensive subjects. Hypertension 2005; 46: 960-968.
488. Ashida T, Abe H, Kawano Y, et al. Effects of nifedipine SR and enalapril on office, home and ambulatory blood pressure in “white-coat” systemic hypertension. Am J Cardiol 1990; 66: 498-501.
489. Sekino M, Imai Y, Ohkubo T, et al. Japanese Ambulatory Pressure-ANtihypertensive Effects SEarching study group. Differential effects of antihypertensive drugs with differing pharmacological properties on the basal ambulatory blood pressure. J Hum Hypertens 1998; 12: 719-726.
490. Imai Y, Abe K, Nishiyama A, et al. Barnidipine Study Group. Evaluation of the antihypertensive effect of barnidipine, a dihydropyridine calcium entry blocker, as determined by the ambulatory blood pressure level averaged for 24 h, daytime, and nighttime. Am J Hypertens 1997; 10: 1415-1419.
491. Kario K, Shimada K. Differential effects of amlodipine on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive patients with different nocturnal reductions in blood pressure. Am J Hypertens 1997; 10: 261-268.
492. 豊島孝道，桑島巌，鈴木康子，他．夜間血圧に及ぼす降圧薬の影響―高度dipper例における検討．Geriat Med 1997; 35: 1133-1137.
493. Kawano Y, Omae T. Lifestyle modifications in the management of hypertension: benefits and limitations. CVD Prevention 1998; 1: 336-346.
494. DasGupta P, Brigden G, Ramhamdany E, et al. Circadian variation and blood pressure: response to rapid weight loss by hypocaloric hyponatraemic diet in obesity. J Hypertens 1991; 9: 441-447.
495. Kawano Y, Matsuoka H, Takishita S, et al. Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home, and ambulatory blood pressures. Hypertension 1998; 32: 260-265.
496. Kawano Y, Yoshimi H, Matsuoka H, et al. Calcium supplementation in patients with essential hypertension: assessment by office, home and ambulatory blood pressure. J Hypertens 1998; 16: 1693-1699.
497. Rakic V, Puddey IB, Burke V, et al. Influence of pattern of alcohol intake on blood pressure in regular drinkers: a controlled trial. J Hypertens 1998; 16: 165-174.
498. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. J Hypertens 1995; 13: 1209-1215.
499. Pickering TG, Devereux RB, James GD, et al. Environmental influences on blood pressure and the role of job strain. J Hypertens Suppl 1996; 14: S179-S185.
500. Hunyor SN, Henderson RJ, Lal SK, et al. Placebo-controlled biofeedback blood pressure effect in hypertensive humans. Hypertension 1997; 29: 1225-1231.
501. Tamaki Y, Ohkubo T, Kobayashi M, et al. [Cost-effectiveness of hypertension treatment based on the measurement of ambulatory blood pressure] Yakugaku Zasshi 2010; 130: 805-820.
502. Funahashi J, Ohkubo T, Fukunaga H, et al. The economic impact of the introduction of home blood pressure measurement for the diagnosis and treatment of hypertension. Blood Press Monit 2006; 11: 257-267.
503. Fukunaga H, Ohkubo T, Kobayashi M, et al. Cost-effectiveness of the introduction of home blood pressure measurement in patients with office hypertension. J Hypertens 2008; 26: 685-690.
504. Ewald B, Pekarsky B. Cost analysis of ambulatory blood pressure monitoring in initiating antihypertensive drug treatment in Australian general practice. Med J Aust 2002; 176: 580-583.
505. Rodriguez-Roca GC, Alonso-Moreno FJ, Garcia-Jimenez A, et al. Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure monitoring in the follow-up of hypertension. Blood Press 2006; 15: 27-36.

付表　文献

[1] Tochikubo O, Minamisawa K, Miyajima E, et al. A new compact 24-hour indirect blood-pressure recorder and its clinical application. Jpn Heart J 1988; 29: 257-269.

[2] Palatini P, Penzo M, Canali C, et al. Validation of the A&D TM-2420 Model 7 for ambulatory blood pressure monitoring and effect of microphone replacement on its performance. J Ambulatory Monit 1991; 4: 281-288.

[3] Imai Y, Sasaki S, Minami N, et al. The accuracy and performance of the A&D TM 2421, a new ambulatory blood pressure monitoring device based on the cuff-oscillometric method and the Korotkoff sound technique. Am J Hypertens 1992; 5: 719-726.

[4] 栃久保 修，重政朝彦，宮島栄治，他．Portable Multi-bio-medical Recorder（TM2425）の開発と精度に関する研究. Ther Res 1993; 17: 1966-1972.

[5] Palatini P, Frigo G, Bertolo O, et al. Validation of the A&D TM-2430 device for ambulatory blood pressure monitoring and evaluation of performance according to subjects' characteristics. Blood Press Monit 1998; 3: 255-260.

[6] Jones DP, Richey PA, Alpert BS. Validation of the AM5600 ambulatory blood pressure monitor in children and adolescents. Blood Press Monit 2008; 13: 349-351.

[7] Langewitz W, Tanner S. Validation of the PhysioQuant blood pressure measuring monitor in adults. Blood Press Monit 2009; 14: 220-221.

[8] O'Brien E, Mee F, Atkins N, et al. Accuracy of the Del Mar Avionics Pressurometer IV determined by the British Hypertension Society protocol. J Hypertens 1991; 9: 567-568.

[9] O'Brien E, Mee F, Atkins N, et al. Accuracy of the SpaceLabs 90207 determined by the British Hypertension Society protocol. J Hypertens 1991; 9: 573-574.

[10] Baumgart P, Kamp J. Accuracy of the SpaceLabs Medical 90217 ambulatory blood pressure monitor. Blood Press Monit 1998; 3: 303-307.

[11] Taylor R, Chidley K, Goodwin J, et al. Accutracker II (version 30/23) ambulatory blood pressure monitor: clinical validation using the British Hypertension Society and Association for the Advancement of Medical Instrumentation standards. J Hypertens 1993; 11: 1275-1282.

[12] Jean-Michel Mallion J, Pierre H, Neuder Y, et al. Validation of the AGILIS ambulatory blood pressure monitor according to the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. Blood Press Monit 2005; 10: 97-101.

[13] Jones SC, Bilous M, Winship S, et al. Validation of the OSCAR 2 oscillometric 24-hour ambulatory blood pressure monitor according to the International Protocol for the validation of blood pressure measuring devices. Blood Press Monit 2004; 9: 219-223.

[14] Goodwin J, Bilous M, Winship S, et al. Validation of the Oscar 2 oscillometric 24-h ambulatory blood pressure monitor according to the British Hypertension Society protocol. Blood Press Monit 2007; 12: 113-117.

[15] Kuwajima I, Nishinaga M, Kanamaru A. The accuracy and clinical performance of a new compact ambulatory blood pressure monitoring device, the ES-H531. Am J Hypertens 1998; 11: 1328-1333.

[16] Barna I, Keszei A, Dunai A. Evaluation of Meditech ABPM-04 ambulatory blood pressure measuring device according to the British Hypertension Society protocol. Blood Press Monit 1998; 3: 363-368.

[17] Rogoza AN. Accuracy of blood pressure estimation by automated monitors Functional diagnostics 2003; 1:56-64. (In Russian).

[18] Nair D, Tan SY, Gan HW, et al. The use of ambulatory tonometric radial arterial wave capture to measure ambulatory blood pressure: the validation of a novel wrist-bound device in adults. J Hum Hypertens 2008; 22: 220-222.

[19] Octavio JA, Leal N, Contreras J, et al. Accuracy of Jotatec-P24B device for teletransmitted ambulatory blood pressure monitoring: J Hypertens Suppl 2008; 26: S493 (Abstract PS34/MON/60).

[20] de Gaudemaris R, White A, Pascal I, et al. [Evaluation of the ambulatory blood pressure monitor SAVE 33 model 2]. Arch Mal Coeur Vaiss 1999; 92: 1133-1137.

[21] Jones CR, Taylor K, Chowienczyk P, et al. A validation of the Mobil O Graph (version 12) ambulatory blood pressure monitor. Blood Press Monit 2000; 5: 233-238.

[22] Tannahill G, Gilmore C, Silke B. Validation of the upper arm algorithm for blood pressure determination incorporated in the Seinex digital devices using the AAMI and British Hypertension Society protocols. Northern Ireland Medicine Today 2002; 33: 26-27.

[23] Németh Z, Móczár K, Deák G. Evaluation of the Tensioday ambulatory blood pressure monitor according to the protocols of the British Hypertension Society and the Association for the Advancement of Medical Instrumentation. Blood Press Monit 2002; 7: 191-197.

[24] Haensel A, Utech K, Langewitz W. Validation of TONOPORT V blood-pressure measuring monitor in adults. J Hum Hypertens 2005; 19: 745-749.

[25] Polo Friz H, Sega R, Facchetti R, et al. Accuracy evaluation of the 'Cardiette BP one' ambulatory blood pressure monitor. Blood Press Monit 2008; 13: 107-110.

[26] Altunkan S, Iliman N, Altunkan E. Validation of the Nissei DS-250 ambulatory blood pressure monitoring device according to the International Protocol. J Hypertens Suppl 2003; 21: S22 (P1.5).

[27] Sun M, Jones R. Accuracy relationship of blood pressure devices between the AAMI SP 10 standard and the British hypertension society protocols. Biomed Instrument Technol 1999; 33: 62-70.

[28] Julius S, Mejia A, Jones K, et al. “White coat” versus “sustained” borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. Hypertension 1990; 16: 617-623.
[29] Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). Circulation 2001; 104: 1385-1392.
[30] Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Blood pressure control assessed by home, ambulatory and conventional blood pressure measurements in the Japanese general population: the Ohasama study. Hypertens Res 2002; 25: 57-63.
[31] Pickering TG, James GD, Boddie C, et al. How common is white coat hypertension? JAMA 1988; 259: 225-228.
[32] Siegel WC, Blumenthal JA, Divine GW. Physiological, psychological, and behavioral factors and white coat hypertension. Hypertension 1990; 16: 140-146.
[33] Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, et al. Variability between current definitions of ‘normal’ ambulatory blood pressure. Implications in the assessment of white coat hypertension. Hypertension 1992; 20: 555-562.
[34] Høegholm A, Kristensen KS, Madsen NH, et al. White coat hypertension diagnosed by 24-h ambulatory monitoring. Examination of 159 newly diagnosed hypertensive patients. Am J Hypertens 1992; 5: 64-70.
[35] Cardillo C, De Felice F, Campia U, et al. Psychophysiological reactivity and cardiac end-organ changes in white coat hypertension. Hypertension 1993; 21: 836-844.
[36] Marchesi E, Perani G, Falaschi F, et al. Metabolic risk factors in white coat hypertensives. J Hum Hypertens 1994; 8: 475-479.
[37] Weber MA, Neutel JM, Smith DH, et al. Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. Circulation 1994; 90: 2291-2298.
[38] Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. Hypertension 1994; 24: 793-801.
[39] Høegholm A, Bang LE, Kristensen KS, et al. Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension, and normotension. Hypertension 1994; 24: 101-105.
[40] Høegholm A, Kristensen KS, Bang LE, et al. White coat hypertension and target organ involvement: the impact of different cut-off levels on albuminuria and left ventricular mass and geometry. J Hum Hypertens 1998; 12: 433-439.
[41] Palatini P, Dorigatti F, Roman E, et al. White-coat hypertension: a selection bias? Harvest Study Investigators. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. J Hypertens 1998; 16: 977-984.
[42] Owens P, Atkins N, O’Brien E. Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension 1999; 34: 267-272.
[43] Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? Am J Hypertens 2001; 14: 1263-1269.
[44] Verdecchia P, Palatini P, Schillaci G, et al. Independent predictors of isolated clinic (‘white-coat’) hypertension. J Hypertens 2001; 19: 1015-1020.
[45] Pose-Reino A, Rodríguez-Fernández M, López-Barreiro L, et al. Diagnostic criteria of white coat hypertension (WCH): consequences for the implications of WCH for target organs. Blood Press 2002; 11: 144-150.
[46] Gustavsen PH, Høegholm A, Bang LE, et al. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. J Hum Hypertens 2003; 17: 811-817.
[47] Ungar A, Pepe G, Monami M, et al. Isolated ambulatory hypertension is common in outpatients referred to a hypertension centre. J Hum Hypertens 2004; 18: 897-903.
[48] Ben-Dov IZ, Ben-Arie L, Mekler J, et al. In clinical practice, masked hypertension is as common as isolated clinic hypertension: predominance of younger men. Am J Hypertens 2005; 18: 589-593.
[49] Cuspidi C, Marabini M, Lonati L, et al. Cardiac and carotid structure in patients with established hypertension and white-coat hypertension. J Hypertens 1995; 13: 1707-1711.
[50] Ferrara LA, Guida L, Pasanisi F, et al. Isolated office hypertension and end-organ damage. J Hypertens 1997; 15: 979-985.
[51] Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: a 10-year follow-up study. Circulation 1998; 98: 1892-1897.
[52] Bobrie G, Genès N, Vaur L, et al. Is “isolated home” hypertension as opposed to “isolated office” hypertension a sign of greater cardiovascular risk? Arch Intern Med 2001; 161: 2205-2211.
[53] Obara T, Ohkubo T, Funahashi J, et al. Isolated uncontrolled hypertension at home and in the office among treated hypertensive patients from the J-HOME study. J Hypertens 2005; 23: 1653-1660.
[54] Kawabe H, Saito I, Saruta T. Status of home blood pressure measured in morning and evening: evaluation in normotensives and hypertensives in Japanese urban population. Hypertens Res 2005; 28: 491-498.
[55] Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, et al. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. Blood Press Monit 2003; 8: 181-185.